DIE WERTIGKEIT DER POSTOPERATIVEN STRAHLEN-THERAPIE BEI DER BEHANDLUNG DES MAMMAKARZINOMS IM STADIUM STEINTHAL I UND II

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

JOACHIM VATTER
aus Koblenz

BONN 1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536524_0037

DIE WERTIGKEIT DER POSTOPERATIVEN STRAHLEN-THERAPIE BEI DER BEHANDLUNG DES MAMMAKARZINOMS IM STADIUM STEINTHAL I UND II

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

JOACHIM VATTER
aus Koblenz

BONN 1979

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. H. FROMMHOLD
2. Gutachter: Prof. Dr. N. Lang

Aus der Radiologischen Klinik der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. P. Thurn

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Dissertationsdruck M. Wehle, Hauptstr. 240
5305 Witterschlick; Tel. 02221/641113

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	4
2.	Die Behandlungsmöglichkeiten des Mammakarzinoms	6
	2.1 Chirurgie	8
	2.2 Strahlentherapie	10
	2.3 Hormontherapie	13
	2.4 Chemotherapie	17
3.	Eigene Fragestellung: Wertigkeit der Strahlentherapie	25
4.	Eigene Ergebnisse	31
	4.1 Gesamtpatientenzahl	31
	4.2 Einteilung nach Steinthal-Stadium	33
	4.3 Alters- und Geschlechtsverteilung	34
	4.4 Lokalisation des Tumors mit Verteilung auf die Quadranten	34
	4.5 Aufteilung nach Behandlungsmethoden	39
	4.6 Histologie	43
	4.7 Überlebensraten	48
	4.8 Rezidiv- und Metastasenhäufigkeit	94
5.	Diskussion	109
6.	Zusammenfassung	123
7.	Literaturverzeichnis	126

1. Einleitung

Wenn der Umfang an Publikationen über eine Erkrankung als Ausdruck eines breit gefächerten, intensiven ärztlichen Bemühens gewertet werden kann, so ist der Erkrankung der weiblichen Brustdrüse an Krebs sicher schon ein außerordentlicher Rang unter den Krebserkrankungen zuzuerkennen. Ihre besondere Dignität unter den Krebserkrankungen erlangt das Mammakarzinom aber zweifellos aus den statistischen Erhebungen in den Ländern der westlichen Hemisphäre, seitdem sich der bösartige Tumor der weiblichen Brustdrüse als die häufigste Krebserkrankung der Frau ausweist.
In diesem Zusammenhang wurde im amerikanischen Schrifttum auf ein Faktum verwiesen, das auch im deutschen Sprachraum seine Bestätigung gefunden hat:
Das Mammakarzinom zeigt in den letzten Jahren einen deutlichen Anstieg seiner Häufigkeit. Es wird in der Saarländischen Krebsdokumentation (1967-71, 1972-74) als häufigste bösartige Erkrankung bei Frauen ausgewiesen. Die Mortalität des Mammakarzinoms zeigt dagegen sowohl in den USA wie auch im deutschen Sprachgebiet in den letzten Jahrzehnten keine wesentliche Änderung an (LILIENFELD, 1963; SEIDMANN, 1969; MAASS et al., 1970). Eine Erklärung ergibt sich daraus, daß zwar eine echte Vermehrung der Erkrankung an einem Karzinom der weiblichen Brustdrüse eindeutig festzustellen ist, zum andern jedoch durch eine Früherfassung der Erkrankungen zu einer günstigeren Prognose führt. Die Mortalität zeigt sich hierbei für Frauen über 55 Jahren fast unverändert, während jüngere Altersgruppen sowohl eine Zunahme der Morbiditäts- wie auch der Mortalitätsraten erkennen lassen (FEINLEIB und GARRISON, 1969).
Das Züricher Krebskrankenregister berichtet, daß die Schweiz zu den Ländern mit der höchsten Zahl an Erkrankungen an Brustkrebs zählt. Auch ist dort eine leichte stetige Zunahme der Mortalität des Mammakarzinoms in allen Altersgruppen zu registrieren (van der LINDE, 1977).
Der Wahrscheinlichkeitsrechnung nach ist zu erwarten, daß jede 17. Frau (6 % der weiblichen Bevölkerung) am Mammakarzinom er-

kranken wird, erst danach sind die Krebserkrankungen des Dickdarms, des Uterus und der Haut in abnehmender Folge einzuordnen (SEIDMANN, 1969).

Diese Ausweitung des bösartigen Tumorleidens der weiblichen Brustdrüse hat in den letzten Jahren auch zu vielfältigen Versuchen geführt, durch Einführung weiterer therapeutischer Möglichkeiten das Mammakarzinom zu überwinden. Neue Aspekte vermittelten in dieser Hinsicht die Anwendung der Chemo- und Hormontherapie.

Von Onkologen werden die Chemo- und Hormonbehandlung schon als so weit entwickelt angesehen, daß sie heute zur vollwertigen Konkurrenz um die optimale Therapie des Mammakarzinoms gegenüber den bisher gebräuchlichen Behandlungsmethoden erklärt werden.

Auch wird damit der über mehrere Jahrzehnte gehandhabten postoperativen Strahlentherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms der dieser bisher zukommende Platz und Stellenwert in Frage gestellt.

Die Untersuchung über die Wertigkeit der postoperativen Strahlentherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms im Stadium STEINTHAL I und II, die Anlass zu dieser Arbeit ist, soll zur Klärung dieser Frage beitragen.

2. Die Behandlungsmöglichkeiten des Mammakarzinoms

Der Behandlung des Mammakarzinoms sind folgende Möglichkeiten vorbehalten:

2.1 chirurgische Maßnahmen
2.2 Strahlenbehandlung
2.3 Hormonbehandlung
2.4 Chemotherapie

Voraussetzung für jede Art der Behandlung des Mammakarzinoms und ihre kritische Wertung ist eine klare Einteilung jedes einzelnen Falles dieser Erkrankung in klinischen Stadien.
Als Basis dieser therapeutischen, aber auch in der Folge statistischen Überlegungen wird die international gebräuchliche Einteilung nach dem TNM-System angesehen. Das TNM-System hat die bis dahin meist gebräuchliche Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach STEINTHAL abgelöst.
Die in der Folge vorgenommenen Untersuchungen basieren dennoch auf der klinischen Stadieneinteilung nach STEINTHAL I und II (1905). Nur damit war es möglich, das zeitlich weit vor Einführung der Stadieneinteilung nach dem TNM-System erfasste Krankengut in die Untersuchung mit einbeziehen zu können.

Weiterhin sind die bei der Erstuntersuchung erhobenen Angaben über Tumorgröße, Verschieblichkeit und Lymphknotenbefall oft unzureichend gewesen, eine retrospektive Zuordnung zu der TNM-Klassifikation war daher in vieler Hinsicht in Frage gestellt.

Prüft man eine Zuordnung der TNM-Klassifikation zu der Stadieneinteilung nach STEINTHAL I und II, so ergeben sich in der Literatur unterschiedliche Auffassungen. KAMMER und BRUNNER (1972), SCHMIDT (1976) sowie REIFFERSCHEID (1977) ordnen dem Stadium STEINTHAL I Tumoren $T_{1-2}N_0M_0$ zu, während SCHAUDIG (1977) lediglich die Stadien $T_{1a, b}N_{0-1a}M_0$ in diese Gruppe einreiht. Noch differenter sind die Zuordnungen zum Stadium STEINTHAL II. Hier erweist sich der axilläre Lymphknotenbefall (N_{1-2}) als das wesentlichste Merkmal einer Übereinstimmung bei

den verschiedenen Autoren, hingegen wird die Tumorgröße unterschiedlich gewichtet. Die Identität von Stadieneinteilung nach Steinthal und TNM-Klassifikation zeigt in vereinfachter Form folgende Tabelle:

Tabelle 1:	Klinische Einteilung (STEINTHAL)	TNM-Einteilung
a) nach REIFFERSCHEID (1977)	I	$T_{1-2}\ N_0\ M_0$
	II	$T_{1-3}\ N_1\ M_0$
b) nach SCHMIDT (1976)	I	$T_{1-2}\ N_0\ M_0$
	II	$T_{1-2}\ N_{1-2}\ M_0$

Dieser klinischen Stadieneinteilung des Mammakarzinoms ist eine pathomorphologische Klassifikation an die Seite zu stellen, auf die im Abschnitt 4 noch näher eingegangen wird.

2.1 Chirurgische Behandlungsmaßnahmen

Als operative Maßnahmen zur Entfernung eines Mammakarzinoms sind derzeit gebräuchlich (Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1976):

1. Die radikale Mastektomie nach ROTTER-HALSTED
   Diese Radikaloperation wird heute nach der Modifikation nach ROTTER vorgenommen, bei der die Entfernung der Brustdrüse mit der bedeckenden Haut bei gleichzeitiger Mitentfernung der axillären Lymphknoten en bloc und bei gleichzeitiger Mitnahme eines Teils oder der ganzen Pectoralismuskulatur durchgeführt wird.
2. Die einfache Mastektomie mit axillärer Lymphknotenausräumung (PATEY). Dieses Verfahren geht ebenfalls mit einer Ausräumung der Axilla einher, beläßt jedoch die Pectoralismuskulatur.
3. Die einfache Mastektomie nach Mc WHIRTER ohne Ausräumung der regionalen Lymphknotenmetastasen.
   Hierbei bleibt die Axilla operativ unberührt und die Pectoralismuskulatur belassen, es wird nur die Brustdrüse abgetragen.
4. Die subkutane Mastektomie
   Hierbei werden nur Teile der Brustdrüse entfernt. Vor der ungenügenden Radikalität des Verfahrens wird jedoch gleichzeitig gewarnt.
5. Die partielle Mastektomie nach ATKINS
   Diese Methode basiert ebenfalls auf einer ungenügenden Radikalität und entfernt nur einen Quadranten der Mamma.
6. Die einfache Tumorexstirpation
   Sie stellt zwar die Methode mit dem besten kosmetischen Resultat dar, wird jedoch wegen der unzureichenden Tumorentfernung abgelehnt.
7. Die sogenannten supraradikalen Operationsverfahren
   Das Ziel dieses Verfahrens ist die Ausräumung der Lymphabflußregionen im infraklavikulären, supraklavikulären oder cervikalen Lymphabflußbereich. Auch das Lymphabflußgebiet der Art. mammaria interna ist hier eingeschlossen.

Von diesen Operationsverfahren wird seit vielen Jahren in der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn und der chirurgischen Abteilung des Johannes-Hospitals Bonn im Stadium STEINTHAL I und II die Radikaloperation nach ROTTER als Methode der Wahl durchgeführt. Hierauf basieren die Untersuchungen der gesamten, in der Folge aus diesen Kliniken aufgeführten Behandlungsfälle an Mammakarzinomerkrankungen im Tumorstadium STEINTHAL I und II.

2.2 Strahlentherapie

Die Methoden der Strahlenbehandlung, die für das Mammakarzinom Geltung erhielten, basieren auf der Forderung, neben einer homogenen Durchstrahlung der Region des Primärherdes bzw. seines Operationsbereiches auch eine mit ausreichender Herddosis versehene Bestrahlung der dazugehörigen Lymphausbreitungsgebiete zu erreichen. Diese Forderung bleibt auch für eine postoperative Bestrahlung des Mammakarzinoms im Stadium STEINTHAL I und II bestehen. Die Darstellung der angewandten Methoden läßt sich jedoch merklich beschränken.

Unabhängig der jedem strahlentherapeutischen Zentrum eigenen besonderen Techniken zeigt die postoperative Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms und hier insbesondere der Thoraxwand eine Einteilung in 3 Gruppen (HEILMANN, 1973):

1. Bestrahlung über direkte Felder
2. Bestrahlung über tangentiale Stehfelder
3. Bewegungsbestrahlung

Über die Bestrahlung der Thoraxwand durch ein direktes Großfeld mittels Orthovolttechnik berichten WINTZ 1934, PALMIERI 1937, FRANK 1953 und BOUCHARD 1965. Nach Einführung ultraharter Röntgen- bzw. Gammastrahlung wurde diese Technik wegen der vollen Durchstrahlung der Lunge schon früh durch andere Methoden ersetzt. Sie gewinnt neuerdings durch die Verwendung von schnellen Elektronen, deren Eindringtiefe in Abhängigkeit von der verwendeten Energie modifiziert werden kann, wieder an Bedeutung (VERAGUTH, 1961; SIEGELMANN und BOTSTEIN, 1965; HELLRIEGEL und SCHOPKA, 1971; WÖLLGENS und SCHOPKA, 1974). Dies um so mehr, da bei zunehmendem Ersatz von Kreisbeschleunigern durch Linearbeschleuniger auch Elektronenfelder einer ausreichenden Größe gewählt werden können.

Die Methode der über tangentiale Stehfelder als sog. Zangenbestrahlung durchgeführte Strahlenbehandlung wurde bereits 1928 von HOLFELDER in die Therapie eingeführt. Sie ist auch nach

Ablösung der konventionellen Röntgenbestrahlung durch die ultraharte und γ-Strahlung im wesentlichen übernommen worden, wobei der γ-Strahlung mit Kobalt 60 (ETTER, 1958) eine Verbesserung der Dosisverteilung bei der tangentialen Bestrahlung der Thoraxwand zukommt.

Eine wesentliche Weiterentwicklung hat die Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms durch die Einführung der Bewegungsbestrahlung durch HARE et al. erfahren, wobei insbesondere die Überlegenheit der Pendelbestrahlung mit dem Telecaesium- und dem Telekobaltgerät bzw. der ultraharten Röntgenbestrahlung mit der Anwendung tangentialer Gegenfelder gegenüber der bisher gebräuchlichen konventionellen Röntgentiefentherapie zu Tage trat (BECKER und KUTTIG, 1959; HEINZLER, 1965; SCHMIDT-HERMES, 1969 und 1970; HELLRIEGEL und SCHOPKA, 1971).

In der Radiologischen Univ.-Klinik Bonn hat sich bei der Anwendung des Kobalttelegammagerätes folgender Bestrahlungsplan als zweckmäßig erwiesen:

1. Telekobaltbestrahlung des Operationsgebietes über tangential mediale und tangential laterale Stehfelder mit einer EOD von 200 rd bis zu einer GOD von vorläufig 3000 rd.

2. Telekobaltbestrahlung der retrosternalen Lymphabflußwege über ein ventrales Stehfeld mit einer EOD von 300 rd bis zu einer GHD von vorläufig 4500 rd.

3. Telekobaltbestrahlung der axillären Lymphabflußwege über ventral/dorsale Stehfelder im Verhältnis 2:1 mit einer EOD von 300 rd bis zu einer GHD von vorläufig 4500 rd.

4. Telekobaltbestrahlung der supraklavikulären Lymphabflußwege über ein 10° nach cranial gekipptes Stehfeld mit einer EOD von 300 rd bis zu einer GHD von vorläufig 4500 rd.

Nach einer 4-wöchigen Bestrahlungspause erfolgt eine

Komplettierung der Dosis:

1. des Operationsgebietes auf 4500 rd GOD
2. des retrosternalen Feldes auf 6000 rd GHD
3. des axillären Feldes auf 6000 rd GHD
4. des supraklavikulären Feldes auf 5000 rd GHD

Für den rationellen Gebrauch einer jederzeit reproduzierbaren Einstelltechnik bei der Bestrahlung der Thoraxwand nach der Zangenmethode wurde unter Verwendung eines Back-pointerstabes eine Methode entwickelt, die es gestattet, vorberechnete Verteilungen der Dosis in der praktischen Dosimetrie anzuwenden (HEILMANN, 1973).

Vor Beginn der Bestrahlung wird jeder Patient in einem Aufklärungsgespräch über den Sinn der Strahlentherapie und über mögliche Komplikationen wie Induration der Haut, Schädigung des Unterhautzellgewebes einschließlich der Muskulatur, Lymphödem des Armes und Schädigung von Lungenanteilen unterrichtet.

2.3 Hormontherapie

Die Hormonbehandlung des Mammakarzinoms, zunächst über einen langen Zeitraum eine Domäne im Stadium der Metastasierung des Mammakarzinoms (Stadium STEINTHAL III und IV), hat jetzt auch, in Konkurrenz mit der Polychemotherapie, mit einer besseren Abgrenzung ihrer Indikation, eine gezieltere Anwendung gefunden. Entscheidend war hierbei die Erkenntnis, daß entsprechend dem HUGGINSCHEN Konzept in der Weiterentwicklung der Homontherapie von der Hormonabhängigkeit des Mammakarzinoms ausgegangen wurde. Das HUGGINSCHE Konzept, wonach bestimmte Tumoren in ihrem Wachstum vom gleichen Hormon abhängig sind wie das Muttergewebe, hat sich jedoch nur bei 1/3 der Patientinnen mit Mammakarzinom als wirksam erwiesen (NOWAKOWSKI, 1974). Warum eine Hormonabhängigkeit bei 2/3 der Mammakarzinomkranken nicht gegeben ist und damit diese Patientinnen einer endokrinen Behandlung nicht zugänglich sind, ist bis jetzt nicht geklärt.
Ein entscheidender Fortschritt in der Auswahl des Krankengutes im Hinblick auf eine Hormonabhängigkeit erfolgte durch die Einführung der Steroid-Hormonrezeptorbestimmung durch JENSEN (1967).
Sie basiert auf der Eigenschaft von Steroidhormonen, deren Wirkung nur dann in endokrinen Erfolgsorganen zur Entfaltung kommt, wenn sie in der Zelle an bestimmte Proteine gebunden werden. Man bezeichnet diese Proteine als Rezeptoren. Sie erweisen sich streng spezifisch für das jeweilige Hormon (MAASS et al., 1974). Als klinisch relevanter Nachweis für die Hormonabhängigkeit des Mammakarzinoms hat hierbei die bisher am weitesten gediehene Forschung über Östrogenrezeptoren die größte Anwendung gefunden. Es zeigte sich jedoch, daß nur etwa 55 - 65 % dieser auf Grund des Rezeptorbefundes selektierten Patientinnen auf eine endokrine Therapie ansprechen (MAASS, JONAT, 1978).
Durch die Steroidhormonrezeptorbestimmung läßt sich somit feststellen, daß Patientinnen, bei denen Östrogenrezeptoren in ihrem Tumorgewebe nachgewiesen wurden, auf eine endokrine Behandlung ansprechen können. Ist dies nicht der Fall, so hat eine endokrine Therapie keine Aussicht auf Erfolg.

Inwieweit der ebenfalls durch die Arbeitsgruppe um JENSEN (1977) gelungene Nachweis eines spezifisch gegen den Östrogenrezeptor gerichteten Antikörpers eine noch differenziertere Auswahl der für die endokrine Behandlung zugängigen Mammakarzinomkranken ermöglicht, bleibt abzuwarten.
Für die endokrine Therapie des Mammakarzinoms bieten sich zwei Wege an: Einmal die ablative Methode mit dem Sinn, alle körpereigenen Hormone auszuschalten, die möglicherweise das Tumorwachstum stimulieren können und damit das hormonelle Milieu, in dem Metastasen wachsen können, radikal zu ändern, zum zweiten die additive Methode mit dem Bestreben, mit Hilfe von außen zugeführten Hormonen eine Veränderung der endokrinen und metabolischen Verhältnisse des Organismus herbeizuführen (NOWAKOWSKI, 1974).

Zu der ablativen Methode zählen
1. die Kastration
2. die Adrenalektomie
3. die Hypophysektomie

Die Kastration, die chirurgisch als beidseitige Ovarektomie oder als Röntgenkastration durchgeführt werden kann, läßt nur eine Wirkung erwarten, wenn zuvor eine Hormonabhängigkeit des Mammakarzinoms nachgewiesen wurde. Dies hat dann auch Geltung für Patientinnen in der Menopause. Von wesentlicher Bedeutung ist, daß hierdurch die grundsätzliche Forderung nach einer "prophylaktischen" Kastration bei der Behandlung des operablen Mammakarzinoms, also im Stadium STEINTHAL I und II, nicht gerechtfertigt ist und nur auf die hormonabhängigen Mammakarzinome beschränkt bleibt (NOWAKOWSKI, 1974).
Hat sich nach Durchführung der Kastration bei den Mammakarzinomkranken eine Remission ergeben, so ist durch Ausschaltung eines weiteren östrogenproduzierenden Organs in Form der bilateralen Adrenalektomie eine weitere Remission bei etwa 35 % der dieser Therapie zugeführten Patientinnen zu erwarten.

Eine etwa gleiche Remissionsrate ergibt sich nach Durchführung

einer Hypophysektomie, die Hypophysektomie erscheint jedoch gegenüber der Adrenalektomie in der Wirkungsdauer effizienter. Der chirurgisch durchgeführten Adrenalektomie wird heute ein chemisches Verfahren durch Ausschaltung der Nebennierenrinde mit der Gabe eines potenten Inhibitors der Nebennierenrindenhormonsynthese, dem Aminoglutethimid, bei gleichzeitiger Applikation von Corticosteroiden gleichgestellt (SANTEN, 1977).

Die optimale Anwendung der ablativen Verfahren bei den Patientinnen mit Mammakarzinom ist in der Prämenopause gegeben, während länger als 5 Jahre in der Postmenopause stehende Patientinnen mit Mammakarzinom vorwiegend der Behandlung nach der additiven Methode zugeführt werden sollten.

Bei der additiven Methode haben zunächst die Sexualhormone, d. h. Testosteron und seine Derivate als anabole Steroide sowie die Östrogene und Gestagene Anwendung gefunden. Mit Einführung der antiöstrogenen Substanzen wie dem Nafoxydin und vor allem dem Tamoxifen (=Nolvadex) wurde besonders im selektionierten Krankengut mit einem positiven Rezeptornachweis bei der Untersuchung auf Hormonabhängigkeit deutlich höhere Remissionsraten erzielt (MAASS, JONAT, 1978).
Inwieweit diese hormonadditiven Verfahren in der Lage sind, die oben beschriebenen ablativen Behandlungsverfahren zu ersetzen, wird derzeit untersucht.

Auch der adjuvanten endokrinen Therapie des primären Mammakarzinoms hat sich die Forschung zugewandt in der Erwartung, daß durch eine systematische Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom und positivem Lymphknotenbefall, jedoch noch ohne nachweisbaren Fernmetastasen etwa schon vorhandene Mikrometastasen vernicht werden sollen.
Ihr liegt der Gedanke zugrunde, mit einer unmittelbar postoperativ einsetzenden systematischen Behandlung, dieser sog. adjuvanten endokrinen Therapie, eine bessere Prognose für die Heilung beim Mammakarzinom zu erzielen.

In dieser Hinsicht wurde bereits die grundsätzliche prophylaktische Ovarektomie oder die prophylaktische Anwendung von Adrogenen im Rahmen der Primärbehandlung des Mammakarzinoms postuliert (MEAKIN et al.). Die hierbei festgestellten um 10 % erhöhten 10-Jahresheilungsrate konnte in späteren Veröffentlichungen nicht bestätigt werden, es zeigte sich lediglich eine Verlängerung des freien Intervalls (FRACCHIA, 1971; NISSEN-MEYER, 1967).

2.4 Chemotherapie

Die Chemotherapie des Mammakarzinoms gewinnt zunehmend an Bedeutung. Sie wird vorwiegend in Form einer zytostatischen Kombinationstherapie (Polychemotherapie) durchgeführt. Die früher gebräuchliche Monotherapie mit Verwendung einzelner zytostatischer Substanzen wurde durch sie abgelöst. Wesentlich war hierbei die Erkenntnis, daß bei der additiven Wirkung der kombinierten zytostatischen Substanzen auf den Tumor keine entsprechende additive Toxixität festzustellen war (BRUNNER, 1973, 1976). Der zunehmenden Bedeutung der Kombinationstherapie des Mammakarzinoms entspricht die Zunahme der Veröffentlichungen über ihre Erfolge (NAGEL, 1977; BRUNNER,1978).
Die Kombinationsbehandlung ist das Ergebnis von randomisierten Untersuchungen, die vorwiegend auf empirischen Grundlagen beruhen.

Nach einer Veröffentlichung von COOPER im Jahre 1969 wurde mit einer Kombination von 5 Zytostatika bei hormonresistenten Patientinnen eine Remissionsrate von 90 %angegeben. Diese gute therapeutische Wirkung der CMFVP-Fünferkombination nach COOPER hat sich auch bei der weiteren Nachprüfung durch andere Autoren mit Remissionsraten von immerhin 30 - 70 % bei einer durchschnittlichen Remissionsdauer von 6 bis 13 Monaten ergeben (LEONE et al., 1973; SMALLEY et al., 1973; BRODER et al., 1974; DAVIS et al., 1974; STUTZ, 1974; BRUNNER et al., 1975; CARTER, 1976; SCHABEL, 1977).
Zur ursprünglichen CMFVP-Kombination nach COOPER zählen folgende 5 Zytostatika:

1. C = Cyclophosphamid (Endoxan)	p.o.
2. M = Methotrexat	i.v.
3. F = 5-Fluoro-uracil	i.v.
4. V = Vincristin (Oncovin)	i.v.
5. P = Prednison	p.o.

Für die prognostisch ungünstigen Fälle mit gemischten Metasta-

sierungsformen mit Ausnahme der alleinigen Skelettmetastasierung wird im Durchschnitt durch die Kombinationschemotherapie eine Lebensverlängerung von mehr als 12 Monaten erreicht (BRUNNER et al., 1975, 1977; CARBONE et al., 1977). Eine vollständige Tumorrückbildung ist meist nur im Frühstadium der Metastasierung und nur in unter 25 % der Fälle zu erwarten.

Wie schon bei Anwendung der Hormontherapie wird auch von der Chemotherapie mit dem konsequenten Einbau in den kurativen Behandlungsplan beim lokal begrenzten Mammakarzinom eine entscheidende Verbesserung der Prognose erwartet. Diese sog. adjuvante Chemotherapie als postoperative Gabe von Zytostatika bei der Primärbehandlung des lokal begrenzten Mammakarzinoms ist auf die Vernichtung okkulter Mikrometastasen vor ihrer klinischen Manifestation bzw. Erkennbarkeit ausgerichtet. Gestützt wird diese Auffassung auf die Erfahrung, daß auch nach radikaler Entfernung des Primärtumors mit oder ohne lokoregionaler Nachbestrahlung keine Gewähr auf eine völlige Heilung gegeben ist, da die klinisch latente Tumorentwicklung auch dann eine Metastasierung von Tumorzellen auf dem Lymph- oder Blutweg nach Monaten oder Jahren nicht ausschließt.
FISHER (1969, 1975) und FORREST (1968) verneinen die bis dahin lange vertretene Ansicht, daß eine Metastasierung der Tumorzellen erst durch die Operation ausgelöst werde.
Nach heutigen zellkinetischen Erkenntnissen ist die adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom nur mit einer langfristigen d. h. über 1 - 2 Jahre verlaufenden Therapie sinnvoll.
Für die Durchführung der adjuvanten Chemotherapie fordert BRUNNER (1978) als Voraussetzung folgende Kriterien:

1. Die angewandte adjuvante Chemotherapie muß sich im metastasierenden Stadium als wirksam erwiesen haben.
2. Sie ist vorerst nur bei Patienten mit einem hohen Metastasierungsrisiko zu prüfen.
3. Es darf kein makroskopisch nachweisbarer Tumor vorhanden sein. Voraussetzung ist somit eine möglichst vollständige Krankheitsbilanz aller Organe.

4. Die Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie muß erst in kontrollierten, prospektiv geplanten Untersuchungen mit aller Sorgfalt geprüft werden.
5. Die adjuvante Chemotherapie erfordert die volle Mitarbeit und Aufklärung des Patienten über Sinn und Zweck einer solchen Behandlung.

Eine signifikante Verbesserung der Heilungschancen hat sich durch Anwendung der adjuvanten Chemotherapie bei einigen Neoplasien des Kindes, besonders dem WILMS-Tumor, dem Neuroblastom, dem Rhabdomyosarkom sowie dem osteogenen Sarkom erwiesen (JAMES, 1965; SUTOW, 1965; PHILIPS et al., 1967; CORTES et al., 1974; JAFFE, 1974; SUTOW et al., 1974).

Eine Reihe von Modifikationen in der kombinierten Anwendung dieser 5 Zytostatika haben in der Zwischenzeit in der Chemotherapie des Mammakarzinoms Eingang gefunden.
Als wirksamstes Schema einer Dreierkombination hat sich das "CMF"-Schema der Studie Mailand (BONNADONNA, 1976), von den Viererkombinationen das "CMFP"-Schema (CANELLOS, 1974) ergeben. Die Erfolge mit den entsprechenden Remissionsraten der derzeit gebräuchlichen Kombinationen der Zytostatika C, M, F, V, P ist aus folgender Tabelle (nach BRUNNER, 1978) zu entnehmen:

Tabelle 2: Fünfer-, Vierer- und Dreierkombinationen der Zytostatika C, M, F, V, P

Kombination	Zahl der Studien oder Institutionen	Pat.zahl	Remissionen > 50 %
CMFVP	9 Studien	503	253 (51 %)
CMFV	3 Studien	118	63 (53 %)
CMFP	ECOG*, SAKK***	88	52 (59 %)
CMF	3 Studien	366	183 (50 %)
CFP	3 Studien	113	44 (39 %)
FVP	CALGB**	82	30 (36 %)
CFV	Michigan Univ.	46	20 (43 %)
CMV	SAKK***	46	15 (32 %)
CMP		67	29 (44 %)

* Eastern Cooperative Oncology Group

** Cancer and Leukemia Group B

*** Schweizerische Arbeitsgruppe für klinische Krebsforschung

Die kombinierte, zytostatische Therapie erfolgt intermittierend mit dem Ziel, auf Therapiestöße behandlungsfreie Intervalle folgen zu lassen. Damit soll möglichst eine Immunsuppression vermieden werden (HARRIS et al., 1976).
In diesem Zusammenhang ist auch auf Befürchtungen hinzuweisen, daß bei längerer Applikation der Chemotherapie durch eine Beeinflussung der zellulären Immunreaktion der gegenteilige Effekt, nämlich die Progression des Tumorwachstums eintreten könnte (SCHMIDT, 1976). Die Auswahl der Medikamente sollte dementsprechend individuell erfolgen und die Begleiterkrankung der Patientin berücksichtigen. Die Applikation der injizierbaren Präparate erfolgt meist simultan, d.h. hintereinander am selben Tage, neuerdings wird auch eine sequentiale Applikationsweise empfohlen, da auch hierdurch eine Reduzierung der Neben-

wirkungen zu erreichen ist (MELCHERT et al., 1979).
Als weitere hochaktive zytostatisch wirksame Substanz hat sich besonders auch bei unzureichendem Erfolg der vorgenannten Zytostatika der Einsatz des Antibiotikums Adriamycin (Adriblastin) erwiesen. Schon als Monotherapeutikum wurden mit Adriblastin Remissionsquoten bis zu 40 % erzielt, die sich bei Einbau in die oben erwähnten Schemata noch steigern ließen (siehe Tabelle 3 nach BRUNNER, 1978).

Tabelle 3: Adriamycin (A) und Kombinationen

Zytostatika	Studien	Zahl Patientinnen	Remissionen >50 %
A allein	SWOG*		
	vorbehandelt	283	71 (30 %)
	unbehandelt	77	31 (40 %)
A+V	DeLena unbehandelt	40	19 (48 %)
A+M	Mayo Clinic	24	9 (38 %)
A+C	Salmon	50	40 (80 %)
A+M+V	Mayo Clinic	23	11 (48 %)
F+A+C	4 Studien	97	61 (63 %)
C+A+M+F	Fox Chase C.Center	39	24 (62 %)
CFVP+A	Browman Gray S. Med.	81	33 (41 %)
CMFVP+A	Harvey et al.	23	13 (56 %)

* South West Oncology Group

Von besonderer Bedeutung ist bei der Adriblastinanwendung eine beträchtliche Folge an Nebenwirkungen wie die fast regelmäßig eintretende völlige Allopecie, ausgeprägte Myelodepressionen, Stomatitis, Störungen des Magen-Darmtraktes sowie kardiotoxische Erscheinungen (Tachykardien, Störungen der Erregungsausbreitung und -rückbildung und Linksinsuffizienz mit Blutdruckabfall).

Wegen dieser Nebenwirkungen wird von verschiedenen Autoren der Einsatz einer Adriblastinkombination gegenüber den vorangehend genannten Kombinationen zunächst zurückgestellt und den resistenten Fällen vorbehalten (BRUNNER, 1978; MELCHERT et al., 1979).

Für die sofortige Anwendung einer Polychemotherapie beim Mammakarzinom bieten sich folgende Indikationen an (MELCHERT et al., 1979):

1. bei Patientinnen, die ein schnelles Wachstum ihres Mammakarzinoms erkennen lassen, d.h. bei denen nur ein kurzes freies Intervall vorliegt
2. bei Patientinnen, bei denen eine viscerale Metastasierung vorliegt unter Ausschluß isolierter Lungenmetastasen
3. bei Patientinnen, die in den ersten beiden Jahren nach der Menopause stehen und bei denen damit eine endokrine Therapie wenig Erfolg verspricht
4. bei Patientinnen, bei denen die Hormonrezeptorbestimmung negativ ausgefallen ist.

BRUNNER (1978) verweist noch auf die besondere Indikation für den Fall, daß das Lokalrezidiv nicht operativ oder durch die Strahlentherapie beherrscht werden kann. Auch betont er, daß bei erkennbarem Erfolg der Therapie und bei klinischer Besserung die Chemotherapie in optimalen Dosen während der gesamten Dauer der Remission beizubehalten ist. Als Bedingung für den Beginn einer zytostatischen Kombinationschemotherapie wird eine ausreichende Knochenmarksreserve, eine normale Nierenfunktion (besonders bei der Applikation von Methotrexat), eine nicht zu stark eingeschränkte Leberfunktion und eine geschätzte Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten angesehen.

Die bisherigen Veröffentlichungen über Ergebnisse bei der Anwendung der adjuvanten Chemotherapie beim Mammakarzinom zeigen, daß ihr Wert von einer langfristigen, gut überwachten und prospektiv kontrollierten klinischen Prüfung mit großen Fallzahlen

abhängt. Deshalb wird erst in einigen Jahren aus der Vielzahl solcher Studien vor allem in den USA zu erkennen sein, ob die in sie gesetzten Erwartungen erfüllt werden. Bisher liegen erst Resultate von 2 großen Studien vor mit Ergebnissen über einen Zeitraum von 2 bzw. 3 Jahren von der National Surgical Adjuvant Breast Project-Group (NSABP) gemeinsam mit der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) veröffentlicht von FISHER et al., 1977, und vom Tumorinstitut in Mailand (BONNADONNA et al., 1977). Für die beiden Untersuchungen wurden nur Patientinnen mit operablem axillärem Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Operation des Primärtumors selektiert. Die Resultate lassen erkennen, daß gegenüber Placebokontrollgruppen die Rate der Rezidive bei Patientinnen in der Prämenopause durch die Anwendung der adjuvanten Chemotherapie statistisch signifikant verzögert wird. Dabei zeigt sich auch, daß bei alleiniger Anwendung des Zytostatikums Alkeran (=Melphalan), einer alkylierenden Substanz, wie sie von NSABP/ECOG angewandt wird, es zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des rezidivfreien Intervalls nur bei den Patientinnen mit weniger als 4 metastatisch befallenen axillären Lymphknoten kommt.
Dagegen berichtet die Mailänder Gruppe, daß auch Patientinnen mit mehr als 3 metastatisch befallenen axillären Lymphknoten durch Einsatz des Kombinationsschemas Endoxan (Cyclophosphamid), Methotrexat und 5-Fluoro-uracil (=CMF) signifikant bessere Ergebnisse gegenüber der Kontrollgruppe aufweisen.
In der Postmenopause stehende Frauen lassen dagegen in beiden Studien einen Aufschub der Rezidiv- bzw. Metastasierungshäufigkeit nur für eine gewisse Zeit erkennen, nach 2 - 3 Jahren ist ein Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe nicht mehr gegeben.

Auch bei voller Würdigung der bisher durch die Anwendung der adjuvanten Chemotherapie erzielten Ergebnisse erscheint den meisten Autoren der Zeitpunkt, sie als postoperative Behandlung beim radikal operablem Mammakarzinom generell einzuführen, noch nicht gekommen, zumal Beweise über eine Verlängerung der Überlebenszeit durch die noch weiteren, in aller Welt laufenden Studien vorbehalten bleiben.

Als Resume über die Anwendung der postoperativen adjuvanten Chemotherapie folgert SCHMIDT (1976), daß ebenso wie die postoperative Strahlentherapie im Stadium STEINTHAL I eine adjuvante Chemotherapie abzulehnen ist, da sie keine besseren Ergebnisse bringt.
Wegen der erheblichen Immunsuppresion und der dadurch bedingten Gefahr der Entwicklung eines erneuten Rezidives (CUTLER et al., 1969; BONNADONNA et al., 1976), sieht auch DIETZ et al., (1979) im Frühstadium ohne nachweisbare Fernmetastasierung keine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie gegeben.
Hingegen scheinen präklimakterische Patientinnen im Stadium STEINTHAL II von einer adjuvanten Chemotherapie zu profitieren, zumindest was die Anzahl von lokalen Rezidiven betrifft. Aber auch hier bedarf es noch weiterer Beobachtungen der eingeleiteten prospektiv randomisierten Studien, bevor endgültige Beschlüsse gezogen werden können (SCHMIDT, 1976).

3. Wertigkeit der Strahlentherapie

Grundsatz für die Wirksamkeit einer Strahlentherapie ist die ausreichende Zerstörung von Tumorzellen durch die Anwendung ionisierender Strahlen. Eine ausreichende Zerstörung von Tumorzellen hat zur Voraussetzung, daß jede Tumorzelle im durchstrahlten Tumorbezirk von einer kanzeriziden Dosis erreicht wird.
Beim Mammakarzinom ergeben sich aus diesen Bedingungen besonders Schwierigkeiten, da die Strahlenwirkung nicht nur den Primärtumor bzw. das Operationsnarbengebiet, sondern in gleichem Maße auch den gesamten Bereich der Lymphabflußbahnen erreichen soll.
Die in den Bestrahlungsbereich eingeschlossenen Lymphbahnen beinhalten sowohl die Thoraxaußenflächen mit der hier verlaufenden Muskulatur, wie auch teilweise die durch die Thoraxwand hindurch und die an der Innenseite des Thorax entlang verlaufenden Lymphbahnen. Als weiteres wesentliches Abflußgebiet der Lymphe addiert sich hierzu der Axillaraum sowie die Infra- und Supraklavikularegion.

Mit der Einführung der Einfeldmethode versuchte WINTZ (1934) dieser Bedingung zu entsprechen. Mit einem großen, auf die Thoraxwand zentrierten Strahlenkegel und einem fast 1 Meter großen Fokus-Haut-Abstand wird das gesamte, der Bestrahlung zuzuführende Areal jeweils in die Bestrahlung einbezogen.
Diese weitgehend gleichmäßige Durchstrahlung des metastatischen Lymphabflußgebietes der Mamma erfolgt jedoch in senkrechter Einstellung zur Thoraxwand.
Mit zunehmender Bestrahlung bedingt dies jedoch auch eine Belastung von Körpergewebe, das weit jenseits vom Ort des metastatischen Lymphabflußherdes gelegen ist und mit in die Strahlenwirkung einbezogen wird.
Die Erkenntnis, dieses Gebiet möglichst von einer Strahleneinwirkung zu schonen, erlangte in der Folge immer mehr an Bedeutung.

Die nutzlose, ja schädigende Durchstrahlung des in der Tiefe gelegenen Körpergewebes möglichst zu verhindern und dennoch eine ausreichende Herddosis mit homogener Durchstrahlung im Thoraxwandbereich zu erreichen, war das Ziel der dann von HOLFELDER (1928) eingeführten, modifizierten Methode der sog. tangentialen Bestrahlung. Diese auch "Zangenmethode" genannte Strahlenbehandlung erreicht, daß durch die in der Parasternal- und Axillaregion angesetzten Strahlenkegel gegen die Tiefe hin die angestrebte, beträchtliche Abnahme der Strahlenwirkung erzielt wird. Ihr haften jedoch 2 Nachteile an, zum einen, daß die Homogenität der Bestrahlung im Thoraxwandbereich zur Mitte des Bestrahlungsfeldes hin nicht gewährleistet ist, zum anderen, daß für die Supraklavikula- und Axillaregion jeweils gesondert ein Bestrahlungsfeld hinzugefügt werden muß, deren genaue Anpassung an die Grenzen des Zangenfeldes sich als problematisch erweist. Auch besteht hier bei Änderung der Richtung der einzustrahlenden Felder die Gefahr einer Überschneidung von "Strahlenkegel" in der Tiefe des Körpergewebes mit ihren schädlichen Folgen.

Die Modifizierung dieser Methode durch beispielsweise Einengung der Zangenfelder und durch Einführung der "Doppelzangenmethode" durch EICHHORN (1953) bei der die Thoraxwand über 4 verschiedene, jeweils etwas gegeneinander versetzte lateromediale bzw. mediolaterale Tangentialfelder bestrahlt wird, hat keine wesentliche Änderung in der oben aufgezeigten Problematik dieser Bestrahlungsmethodik ergeben. Sie ist für die Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms im Stadium STEINTHAL I und II nicht mehr als Behandlungsmethode anerkannt, ihr kommt meist nur noch als Stehfeldmethode als Bestandteil der konventionellen Bestrahlung statistische Bedeutung zu.
Der in der Folge immer mehr gebräuchlichen tangentialen Bewegungsbestrahlung mit Pendelgeräten, die meist mit einer 200 kV, aber auch mit bis zu 2 MeV-Strahlung betrieben werden, haftet ebenfalls der Nachteil einer nur unzureichenden Homogenität der Bestrahlung des Herdgebietes an.
Die Anwendung von Ausgleichsfiltern bzw. Spezialblenden vermögen

den Nachteil der Erzeugung von Dosisspitzen im Randbereich der Einstrahlstellen gegenüber einer unzureichenden Dosierung über der Mitte des Gesamtfeldes nicht auszugleichen. Daneben ist auch hier darauf zu verweisen, daß zusätzliche Bestrahlungsfelder, wie die der Supraklavikularegion, noch erforderlich sind. Aus diesem Grunde ist heute die tangentiale Bestrahlung der Thoraxwand im Rahmen der konventionellen Röntgentiefentherapie mit Orthovoltröntgenstrahlen abzulehnen.

Eine wesentliche Verbesserung beim Gebrauch der tangentialen Bestrahlung der Thoraxwand hat die Einführung der ultraharten Röntgenstrahlung erbracht (HEILMANN, 1973). Sie zeigt die geringsten Inhomogenitäten im bestrahlten Bereich und läßt wegen des sehr steilen Dosisabfalls zur Tiefe hin die geringste Belastung der angrenzenden Organe wie Lunge und Leber erkennen. Der geforderten Herddosis im Randbereich des tangentialen Bestrahlungsfeldes entspricht auch eine ausreichende Dosis in dem so wichtigen Narbengebiet in der Mitte des Bestrahlungsfeldes. Der Nachteil dieser Methode der Megavoltbestrahlung ist bei Kreisbeschleunigern die nur geringe Breite seines Einstellfeldes. Sie erfordert jeweils eine besonders subtile Einstellung bei der Anwendung.

Als gebräuchlichste Methode der postoperativen Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms hat sich die Anwendung der γ-Strahlung mit dem Caesium 137- bzw. Kobalt 60- Telegammastrahlentherapiegerät wegen der unkomplizierten Handhabung und geringen Störanfälligkeit erwiesen. Verwendung findet hierbei als Strahlenquelle die durch das Caesium bzw. Kobalt freigesetzte langlebige γ-Strahlung mit der Energie von 0,66 MeV bzw. 1,2 MeV. Sie lassen eine sehr gleichmäßige Verteilung der Dosis bei nur geringer Beeinflussung durch Inhomogenitäten erkennen. Ein ausreichender Dosisabfall zur Tiefe hin besteht auch hier, bei Kobalt noch ausgeprägter als bei Caesium. Als wesentlicher weiterer vorteilhafter Gesichtspunkt hat sich gezeigt, daß mit der Anwendung der Telegammakobaltgeräte zur Durchstrahlung der Thoraxwand nur eine geringe Breite des Einstellfeldes erforder-

lich ist.

Mit der Frage nach der Wertigkeit einer Strahlentherapie ist bei der Betrachtung von Behandlungsergebnissen der postoperativen Strahlenbehandlung von Mammakarzinomen im Stadium STEINTHAL I und II zunächst die Überlegung einer generellen Bewertung einer Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms mit ihren Folgen anzustellen. Sie führt zu der Frage, ob und in welchem Ausmaß Änderungen hinsichtlich Strahlenqualität, Fraktionierungsrhythmen, eingestrahlter Herddosen, Feldwahl sowie Auswahl des Krankengutes bei der Anwendung der Strahlenbehandlung beim Mammakarzinom erfolgt sind. In gleicher Weise ist auch die Möglichkeit einer Modifikation in der Radikalität des chirurgischen Vorgehens mit in die Betrachtung einzubeziehen. Eine Einschränkung erfahren die Überlegungen, da nur Behandlungsfälle zur Untersuchung anstehen, die dem Stadium STEINTHAL I und II zuzuordnen sind.

Eine postoperative Strahlenbehandlung wird aufgrund der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie vom Jahre 1976 nur empfohlen, wenn die Primärtumoren in den medialen Quadranten oder im zentralen Bereich der Mamma gelegen sind, desgleichen, wenn histologisch eine axilläre Lymphknotenmetastasierung nachweisbar ist. Von einer routinemäßigen postoperativen Strahlenbehandlung wird bei allen übrigen Fällen, und dies würde das Stadium STEINTHAL I beim Sitz des Tumors in den äußeren Quadranten der Brustdrüse betreffen, abgeraten.

Unabhängig von diesen Empfehlungen der Deutschen Chirurgischen Gesellschaft werden hierzu divergente Auffassungen über eine Anwendung der postoperativen Strahlenbehandlung beim Mammakarzinom mehr und mehr vertreten.

Im deutschen Schrifttum unterscheiden ZENKER und SCHAUDIG, (1976) in diesem Zusammenhang zwischen dem operativen Vorgehen im Sinne der einfachen Mastektomie ohne Maßnahmen an den regionären Lymphknoten und einer modifizierten radikalen Mastektomie,

die eine Freilegung und Entfernung der Lymphknoten in der Achselhöhle unter Belastung der Brustmuskeln beinhaltet. Während sie eine routinemäßige Nachbestrahlung nach der einfachen Mastektomie grundsätzlich ablehnen und diese auch noch nach radikaler Mastektomie (nach ROTTER-HALSTED) oder der modifizierten radikalen Mastektomie bei Befall von axillären Lymphknoten der untersten brustdrüsennahen Etage für nicht erforderlich halten, wird eine Nachbestrahlung bei metastatischem Befall der 1. und 2. Etage der axillären Lymphknoten angeraten, sofern der Patient diesem Vorgehen ausdrücklich zustimmt. ZENKER und SCHAUDIG begründen dies mit dem Hinweis, daß routinemäßige Bestrahlung nach radikaler Mastektomie die 5- und 10-Jahresüberlebensziffern nicht verbessert; auch von ihnen wird allerdings anerkannt, daß die Zahl der Rezidive im Operationsbereich sich durch die Bestrahlung verringert.

Dieser Auffassung entspricht OTT (1974), der gerade eine Bestrahlung des eigentlichen Operationsgebietes der Brustwand und der Axilla ausgespart sehen möchte, um nachfolgende lokale Rezidivoperationen nicht zu beeinträchtigen. Allein die Bestrahlung der supraklavikulären und parasternalen Lymphknoten erscheint ihm sinnvoll.

Unter besonderem Hinweis auf die geringe psychische Belastung und körperliche Entstellung für die Patienten wird neuerdings auch die eingeschränkte Mastektomie ohne Nachbestrahlung empfohlen. Hier wird die Meinung vertreten, daß mit der operativen Entfernung des Tumors die bis dahin geblockte immunologische Abwehr jetzt ungehindert in Funktion treten und damit die endgültige Heilung ermöglichen kann. Dies bedinge auch, daß dem Körper soweit wie möglich das lymphatische Gewebe zu erhalten sei, um eine ausreichende immunologische Tumorabwehr zu erzielen. Auch bereits bestehende mikroskopische Absiedelungen von Malignomzellnestern können hierbei mit in Kauf genommen werden, da durch das intakte Immunsystem des Körpers die Gefahr einer Metastasierung beseitigt werde. Entsprechend sei eine Strahlenbehandlung abzulehnen, da sie das strahlensensible

retikuloendotheliale System zerstört und damit die Wirkung des immunologischen Abwehrsystems aufhebt (MÜLLER-FÄRBER et al., 1975).

Für eine ausdrückliche Ablehnung einer routinemäßigen postoperativen Strahlenbehandlung, wie sie diese Autoren fordern, hatte sich bereits STJERNWÄRD (1974) im ausländischen Schrifttum ausgesprochen. Er berichtet über eine signifikante Abnahme der 5-Jahresüberlebenszeit zwischen 1 und 10 % nach einer radikalen Mastektomie mit einer postoperativen lokalen Bestrahlung bei mehr als 3400 Patientinnen. Er erklärt dies aus der Annahme, daß dies Ursache einer Schädigung des Abwehrsystems durch die Strahlenbehandlung sei, die ja auch eine monatelange anhaltende Lymphopenie auslöse.

Auch SNELLING (1974) fordert in einer eingehenden Studie eine Einschränkung der postoperativen Strahlentherapie und spricht sich je nach Sitz des Primärtumors und je nach Operationsbefund für eine sehr individuelle Handhabung der Bestrahlung aus. Nach radikaler Mastektomie nähert er sich weitgehend dem Vorgehen von ZENKER und SCHAUDIG.

Nach Darstellung der teilweise sehr breit gefächerten Auffassung über die Wertigkeit der Strahlentherapie bei Mammakarzinom und ihrer Folgen schien es uns sinnvoll, die Behandlungsergebnisse der postoperativen Strahlentherapie des Mammakarzinoms im Stadium STEINTHAL I und II anhand eines größeren Krankengutes auf folgende Fragestellung hin zu untersuchen:

Einfluß der postoperativen Strahlentherapie auf die Behandlungsergebnisse des Mammakarzinoms
1. in Bezug auf die 5- und 10-Jahresüberlebensraten
2. in Bezug auf die Häufigkeit der lokoregionalen Rezidive
3. in Bezug auf die Fernmetastasierung.

4. Eigene Ergebnisse

4.1 Darstellung des gesamten Krankengutes

Die vorliegende Arbeit umfaßt eine Gesamtpatientenzahl von 584 Fällen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom.
Es handelt sich um Patienten der Radiologischen Universitätsklinik Bonn, der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn und des Johanneshospitals Bonn. Die chirurgische Abteilung des Johanneshospitals war durch Personalunion mit der Klinik verbunden. In Auffassung und Schule über die Behandlung des Mammakarzinoms entspricht sie weiterhin der Klinik (Chefarzt Dr. med. Gregor Lang, ehemals Oberarzt der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn). Für die Zusammenstellung des Patientengutes wurden aus der Radiologischen Universitätsklinik Bonn sämtliche Fälle aus den Jahren 1968 (April) bis 1975 (Stichtag 31.12.1975) ausgewertet, aus den Archiven der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn und des Johanneshospitals Bonn wurden jeweils nur die nicht bestrahlten Fälle aus den Jahren 1928 bis 1973 (Chirurgische Klinik) und aus den Jahren 1950 bis 1975 (Johanneshospital) berücksichtigt.

Für jeden einzelnen Patienten wurde anhand des Krankenblattes eine Karteikarte angelegt mit genauen Angaben über Stadium, Alter, Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Operation, Tumorlokalisation, Histologie, Datum der Operation, Operationsverfahren, Bestrahlung und Bestrahlungsart mit Dosis, erstes Auftreten von Lokalrezidiven, Lymphknoten und Fernmetastasen, ev. Zweitkarzinom, Datum der letzten Kontrolle bzw. Todesdatum, ev. Todesursache. Spezielle Angaben über Chemo- und hormonelle Therapie wurden nicht berücksichtigt.
Bei der Durchsicht der Krankenblätter konnten nur diejenigen Patienten in die Untersuchung aufgenommen werden, bei denen ein vollständig geführtes Krankenblatt vorlag und bei denen aufgrund eingehender Nachforschungen unzureichende Informationen ergänzt werden konnten. Fälle mit fehlenden Informationen wurden ausgeschlossen. Bei einigen Patienten war bereits in den Kranken-

geschichten der weitere Verlauf ihrer Krankheit einschließlich letzter Kontrolle bzw. Todesdatum vermerkt. Bei vielen Patienten war jedoch der weitere Verlauf der Erkrankung unbekannt. Um den weiteren Krankheitsverlauf zu rekonstruieren (Auftreten von Rezidiven bzw. Metastasen, ev. Todesdatum und Todesursache), wurden zunächst den Hausärzten von den Patienten, die nicht regelmäßig nachuntersucht wurden, ein entsprechender Fragebogen zugeschickt. Konnten auch von den Hausärzten keine genauen Angaben über ihre Patienten in Erfahrung gebracht werden, weil die Patienten unbekannt verzogen oder verstorben waren, wurde über die zuständigen Einwohnemeldeämter die neue Anschrift der Patienten bzw. deren Todestag ermittelt. Zuweilen war es auch erforderlich, die Patienten selbst persönlich anzuschreiben. Erbeten wurde die Beantwortung der Fragen nach dem derzeitigen Befinden und nach dem derzeitigen Hausarzt. Aus den hieraus resultierenden Zuschriften wurden nur verwertbare Antworten karteimäßig erfaßt.

4.2 Einteilung nach STEINTHAL-Stadium

Vergleichende statistische Untersuchungen über die Prognose des Mammakarzinoms lassen sich nur unter Zugrundelegung einer einheitlichen Stadieneinteilung durchführen.
In dieser Arbeit wurde auf die von C. STEINTHAL im Jahre 1905 inaugurierte Klassifikation zurückgegriffen, die eine weite Verbreitung in Deutschland und Skandinavien gefunden hat und teilweise auch heute noch angewandt wird.
STEINTHAL unterschied drei klinische Stadien der Tumorausbreitung: Das Stadium STEINTHAL I umfaßt kleine Primärtumoren bis Pflaumengröße, die ganz in der Brustdrüse liegen ohne Beteiligung der Haut und der darunterliegenden Muskulatur und ohne tastbare Vergrößerung der Lymphknoten. Eine lymphogene Metastasierung hat also, soweit dies makroskopisch beurteilbar ist, noch nicht stattgefunden.
Das Stadium STEINTHAL II beschreibt einen größeren, mit der Haut verwachsenen Tumor mit tastbar vergrößerten axillären Lymphknoten (Lymphknotenmetastasen).
Das Stadium STEINTHAL III wird definiert als ausgedehnter Tumor mit infiltrativer Beteiligung der Haut, Unterlage und Umgebung. Die axillären, supra- und infraklavikulären Lymphknoten sind befallen und klinisch vergrößert. Neben der lymphogenen Metastasierung hat in diesem Stadium oft schon eine hämatogene Metastasierung stattgefunden.
Obgleich die Steinthaleinteilung des Mammakarzinoms in drei Stadien bereits in den 20iger Jahren erweitert wurde (nach den Vorschlägen von ANSCHÜTZ und JÜNGLING), findet man auch in der neueren Literatur Arbeiten, denen die nicht modifizierte Steinthaleinteilung zugrunde gelegt wurde.

Von einem Vergleich des Patientengutes im Stadium STEINTHAL III zwischen bestrahlten Patienten wurde bewußt Abstand genommen, da sie zu der aufgeworfenen Fragestellung nicht beitragen können.

Die Einteilung der Patienten nach STEINTHAL I und II gemäß ihrer Gesamtzahl ergab:

STEINTHAL I:	227 Fälle
STEINTHAL II:	249 Fälle
unklares Stadium:	8 Fälle
Gesamtzahl	584 Fälle

4.3 Alters- und Geschlechtsverteilung

Unter den 584 Fällen mit Mammakarzinom fanden sich insgesamt 2 männliche Patienten (0,3 % der Gesamtheit aller Fälle).
Das Alter der jüngsten Patientin betrug zum Zeitpunkt der Operation 22 Jahre, die älteste Patientin war 82 Jahre alt.
Die Verteilung der Fälle auf die einzelnen Altersdezenien zeigt die Tabelle 4.

Tabelle 4: Altersverteilung insgesamt

Alter (Jahre)	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Ges. Zahl
Anzahl	8	63	159	160	137	53	4	584
%	1,4	10,8	27,2	27,4	23,5	9,1	0,7	100 %

4.4 Lokalisation des Tumors mit Verteilung auf die Quadranten

In 538 Fällen (92,1 %) trat das Karzinom einseitig auf, in 46 Fällen (7,9 %) doppelseitig.
Eine geringgradige Bevorzugung der linken Seite konnte gefunden werden: In 280 Fällen (47,9 %) war der Tumor in der linken Brust lokalisiert, in 258 Fällen (44,2 %) in der rechten Brust (siehe BÄSSLER, 1978).
Die Verteilung des Tumors auf die einzelnen Quadranten zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 5: Verteilung des Tumors auf die einzelnen Quadranten (insgesamt 630 Möglichkeiten, da 46 Doppelkarzinome)

	Ges.-Zahl(%)	links	rechts	doppelseitig links	doppelseitig rechts
oberer äußerer Quadrant:	274 (43,5 %)	125	114	18	17
oberer innerer Quadrant:	65 (10,3 %)	34	22	5	4
unterer äußerer Quadrant:	56 (8,9 %)	22	28	4	2
unterer innerer Quadrant:	22 (3,5 %)	9	13		
zentral	38 (6,0 %)	12	21	2	3
zwischen oberem äußerem und innerem Quadranten:	19 (3,0 %)	13	4	2	
zwischen unterem äußerem und innerem Quadranten:	7 (1,1 %)	1	4	1	1
zwischen äußerem oberem und unterem Quadranten:	6 (0,95 %)	4	2		
zwischen innerem oberem und unterem Quadranten:	6 (0,95 %)	3	3		
beide oberen Quadranten:	4 (0,6 %)	4			
beide unteren Quadranten:	1 (0,2 %)	1			
gleichzeitig 2 Mamma-CA. im oberen äußeren u. oberen inneren Quadranten:	1 (0,2 %)	1			

	Ges.-Zahl(%)	links	rechts	doppelseitig links	doppelseitig rechts
gleichzeitig 2 Mamma-CA. im oberen äußeren u. oberen inneren Quadranten:	1 (0,2 %)		1		
gleichzeitig 2 Mamma-CA. im unteren äußeren u. zwischen oberem äußerem u. innerem Quadr.:	1 (0,2 %)	1			
gleichzeitig 2 Mamma-CA. im selben Quadr., nämlich im oberen äußeren Quadr.:	1 (0,2 %)				1
keine genaue Angabe:	128 (20,3 %)	50	46	14	18

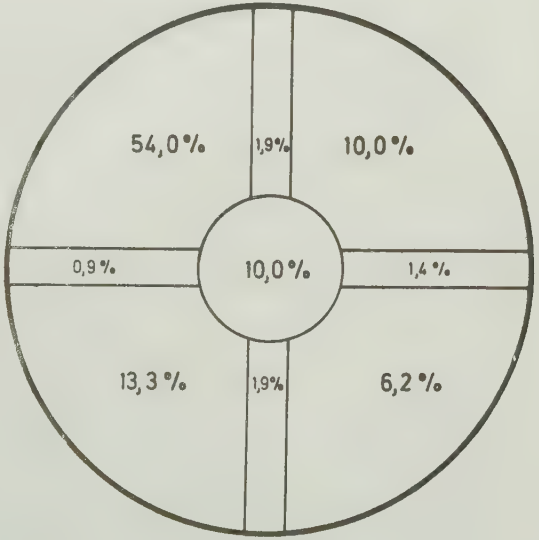
In Übereinstimmung mit der Literatur (BÄSSLER, 1978) findet sich also ein auffallend gehäuftes Befallensein des der Axilla benachbarten oberen äußeren Quadranten.

Berücksichtigt man nur die Patienten mit genauen Angaben über die Tumorlokalisation und klammert die Patienten mit doppelseitigen bzw. in mehreren Quadranten einer Mamma vorkommenden Tumoren aus, so erhält man folgendes Bild (siehe auch S.38).

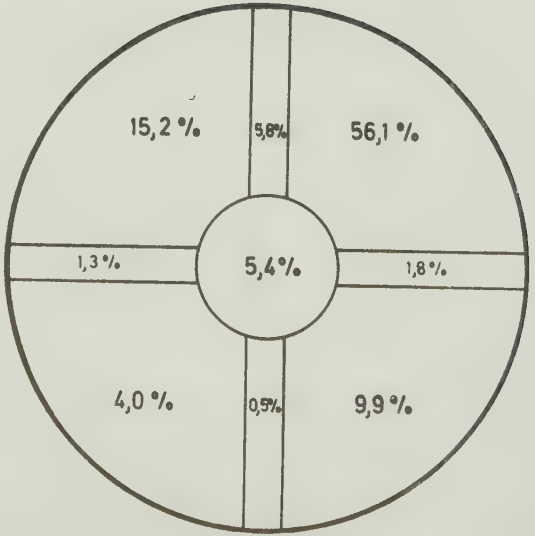
Tabelle 6: Verteilung des Tumors auf die einzelnen Quadranten (434 Patienten entsprechend der oben dargestellten Auswahl)

	links	rechts	Gesamtzahl
oberer äußerer Quadrant:	125 (56,1 %)	114 (54,0 %)	239 (55,1 %)
oberer innerer Quadrant:	34 (15,2 %)	22 (10,4 %)	56 (12,9 %)
unterer äußerer Quadrant:	22 (9,9 %)	28 (13,3 %)	50 (11,5 %)
unterer innerer Quadrant:	9 (4,0 %)	13 (6,2 %)	22 (5,1 %)
zentral	12 (5,4 %)	21 (10,0 %)	33 (7,6 %)
zwischen oberen äußeren u. inneren Quadranten:	13 (5,8 %)	4 (1,9 %)	17 (3,9 %)
zwischen unterem äußeren u. inneren Quadranten:	1 (0,5 %)	4 (1,9 %)	5 (1,1 %)
zwischen äußerem oberen u. unteren Quadranten:	4 (1,8 %)	2 (0,9 %)	6 (1,4 %)
zwischen innerem oberen u. unteren Quadranten:	3 (1,3 %)	3 (1,4 %)	6 (1,4 %)
	223 (100 %)	211 (100 %)	434 (100 %)

Verteilung des Tumors auf die einzelnen Quadranten



rechte Mamma



linke Mamma

4.5 Aufteilung nach Behandlungsmethoden

Für das untersuchte Krankengut aus den beiden chirurgischen Kliniken galt als Methode der Wahl die Radikaloperation nach ROTTER. Sie wurde insgesamt bei 551 Patienten (94,3 %) durchgeführt. Nach der Einteilung nach STEINTHAL zählen zum Stadium STEINTHAL I 304 Patienten (52,0 %) und zum Stadium STEINTHAL II 249 Patienten (42,6 %). Bei 8 Patienten war das Stadium nicht bekannt (1,36 %).
Bei nur 33 Patienten, d.h. bei 5,7 % aller Fälle wurde ein anderes Operationsverfahren angewandt, auf das noch näher einzugehen ist.

Um dieses Gesamtkrankengut im Sinne des im Thema der Arbeit erhobenen Anspruchs auswerten zu können, wurde folgendes Vorgehen angestrebt:

1. Sollten die zum Vergleich anstehenden und gegenüberzustellenden Anteile des Krankengutes zahlenmäßig weitgehend übereinstimmen.
2. Sollte der Vergleich die adäquate Aufteilung in Altersgruppen berücksichtigen.
3. Sollte ein Vergleich unter Berücksichtigung der Lokalisation des Tumors und der Verteilung auf die einzelnen Quadranten erfolgen.
4. Sollte der Versuch einer Aufteilung nach histologischen Gesichtspunkten aufgezeigt werden.

Auf die weitere vergleichende Untersuchung des Krankengutes mit der Aufteilung in
a) nur operierte Fälle
b) postoperativ bestrahlte Fälle
erschien demnach ebenfalls nur sinnvoll, wenn auch hier der Vergleich unter den oben aufgeführten Bedingungen durchgeführt wurde.

Eine Aufteilung des gesamten Krankengutes nach den Behandlungsmethoden a und b führt zu folgendem Ergebnis:

a) Nur operierte Fälle:

Stadium STEINTHAL I	:	170 Fälle
Stadium STEINTHAL II	:	66 Fälle
unklares Stadium	:	3 Fälle

b) Postoperativ bestrahlte Fälle:

Stadium STEINTHAL I	:	157 Fälle
Stadium STEINTHAL II	:	183 Fälle
unklares Stadium	:	5 Fälle

Von diesen Gesamtzahlen sind jedoch nicht alle Fälle verwertbar. So müssen von den postoperativ nicht bestrahlten Fällen im Stadium STEINTHAL I 36 Fälle, im Stadium STEINTHAL II 14 Fälle ausgeschlossen werden.
Von den 36 Fällen im Stadium STEINTHAL I hatten 22 Patienten keine ausreichende Kontrollzeit, d.h. keine 3 Jahre erreicht, 2 Patienten hatten eine andere Todesursache, 12 Patienten ein anderes Operationsverfahren: 8 Fälle mit einfacher Mastektomie mit Axillaausräumung unter Belassung der Brustmuskeln, 3 Fälle mit einfacher Mastektomie ohne Axillaausräumung unter Belassung beider Brustmuskeln, 1 Fall mit Mastektomie, Axillaausräumung unter Belassung der Brustwarze und der Brusthaut.
Es verbleiben also im Stadium STEINTHAL I 170-36=134 postoperativ nicht bestrahlte Patienten, die nach ROTTER operiert wurden (22,9 % aller Fälle).
Von den 14 Fällen im Stadium STEINTHAL II hatten 13 Patienten keine ausreichende Kontrollzeit, d.h. keine 3 Jahre erreicht, 1 Patientin hatte ein anderes Operationsverfahren, nämlich eine Mastektomie ohne Axillaausräumung.
Es verbleiben also im Stadium STEINTHAL II 66-14=52 postoperativ nicht bestrahlte Patienten, die nach ROTTER operiert wurden (8,9 % aller Fälle).

Von den postoperativ bestrahlten Fällen können im Stadium STEINTHAL I 28 Fälle, im Stadium STEINTHAL II 27 Fälle nicht berücksichtigt werden.
Von den 28 Fällen im Stadium STEINTHAL I hatten 11 Patienten keine ausreichende Kontrollzeit, d.h. keine 3 Jahre erreicht, 6 Patienten hatten eine andere Todesursache, 11 Patienten ein anderes Operationsverfahren: 5 Fälle mit subkutaner Mastektomie, 5 Fälle mit einfacher Mastektomie ohne Axillaausräumung, 1 Fall mit Tumorteilexcision.
Es verbleiben also im Stadium STEINTHAL I 157-28=129 postoperativ bestrahlte Patienten, die nach ROTTER operiert wurden (22,1 % aller Fälle).
Von den 27 Fällen im Stadium STEINTHAL II hatten 13 Patienten keine ausreichende Kontrollzeit, d.h. keine 3 Jahre erreicht, 5 Patienten hatten eine andere Todesursache, 9 Patienten ein anderes Operationsverfahren: 3 Fälle mit subkutaner Mastektomie, 3 Fälle mit partieller Mastektomie, 1 Fall mit Mastektomie und Axillaausräumung unter Belassung beider Brustmuskeln, 1 Fall mit Tumorexstirpation, 1 Fall mit Tumorexcision.
Es verbleiben also im Stadium STEINTHAL II 183-27=156 postoperativ bestrahlte Patienten, die nach ROTTER operiert wurden (26,7 % aller Fälle).

Tabelle 7: Aufteilung nach Behandlungsmethoden, bereinigt nach Ausschluß der oben angegebenen Fälle

Stadium	Radikaloperation ohne Bestrahlung	Radikaloperation mit Bestrahlung
STEINTHAL I	134 Fälle	129 Fälle
STEINTHAL II	52 Fälle	156 Fälle

Die postoperative Strahlenbehandlung wurde in folgender Weise durchgeführt:

Tabelle 8: Bestrahlungsverfahren bei den bestrahlten Patienten

Stadium	Gesamtzahl der Fälle	Bestrahlung am Gammatron	Bestrahlung mit anderen Bestrahlungstechniken
STEINTHAL I	129	123 (95,4 %)	6 (4,6 %)
STEINTHAL II	156	141 (90,4 %)	15 (9,6 %)
STEINTHAL I u. II	285	264 (92,6 %)	21 (7,4 %)

Die postoperative Bestrahlung erfolgte somit zum weitaus größten Teil nach einem einheitlichen Bestrahlungsverfahren.

4.6 Histologie

Die histologische Einteilung des gesamten Krankengutes erfolgt unter Anwendung der von BÄSSLER angegebenen pathohistologischen Klassifikation des Mammakarzinoms, da in ihr den pathogenetischen Gesichtspunkten, dem Differenzierungsgrad und der Frequenz der Karzinome besonders Rechnung getragen wird.

Tabelle 9: Pathohistologische Klassifikation von 630 Mammakarzinomen (nach BÄSSLER, 1978)

	Fälle (%)
A. Ductale Karzinome	595 (94,4 %)
1. Ductales invasives (nicht differenziertes) Karzinom	523 (83,0 %)
a) solides Karzinom	118 (18,7 %)
b) scirrhöses Karzinom	119 (18,9 %)
c) medulläres Karzinom	17 (2,7 %)
Mischformen:	
aa) teils solide, teils scirrhös	126 (20,0 %)
bb) teils solide, teils medullär	11 (1,8 %)
cc) teils scirrhös, teils medullär	15 (2,4 %)
dd) teils solide, teils scirrhös teils medullär	6 (0,9 %)
d) adenomatöses (adenoides) Karzinom	30 (4,8 %)
Mischformen:	
aa) teils solide, teils drüsenbildend	46 (7,3 %)
bb) teils scirrhös, teils drüsenbildend	27 (4,3 %)
cc) teils solide, teils scirrhös teils drüsenbildend	6 (0,9 %)
e) anaplastisches Karzinom	2 (0,3 %)
f) inflammatorisches Karzinom	- -
2. Intraductales Karzinom	64 (10,1 %)
a) Comedokarzinom	29 (4,6 %)
b) cribriformes intraductales Karzinom	5 (0,8 %)
c) papilläres Milchgangskarzinom	4 (0,6 %)
d) Morbus Paget	10 (1,6 %)

	Fälle	(%)
Mischformen:		
aa) teils intraductal, teils scirrhös	6	(0,95 %)
bb) teils intraductal, teils solide	6	(0,95 %)
cc) teils cribriform, teils drüsenbildend	3	(0,5 %)
dd) teils cribriform, teils solide	1	(0,2 %)
3. Karzinom mit speziellen Differenzierungsformen	8	(1,3 %)
a) mucinöses Gallertkarzinom (gelatinös)	4	(0,64 %)
Mischformen:		
aa) teils gallertig, teils solide	1	(0,16 %)
b) tubuläres Karzinom	1	(0,16 %)
c) verhornendes Plattenepithelkarzinom	1	(0,16 %)
d) Mammacylindrom	1	(0,16 %)
e) medulläres Karzinom mit lymphoidem Stroma	-	-
f) adenoid-zystisches Karzinom	-	-
g) apokrines Karzinom	-	-
h) Karzinom mit sekretorischer Aktivität	-	-
i) Karzinome mit mesenchymaler und sarkomatöser Metaplasie	-	-
B. Lobuläre Karzinome	8	(1,3 %)
1. sog. lobuläres Carzinoma in situ	8	(1,3 %)
2. invasives lobuläres Karzinom	-	-

In 27 Fällen (4,3 %) war keine Angabe über die Differenzierung des Karzinoms festzustellen.

Als Ergebnis läßt sich feststellen, daß der großen Gruppe der ductalen Karzinome (insgesamt 94,4 %) somit eine kleine Gruppe der lobulären Karzinome (1,3 %) gegenübersteht.
In der weiteren Differenzierung läßt sich erkennen, daß in der Gruppe der ductalen Karzinome die undifferenzierten Formen mit 83 %, die intraductalen mit 10,1 % und die spezifischen differenzierten Formen mit 1,3 % vertreten sind. In 4,3 % der Fälle war eine histologische Differenzierung nicht angegeben.
Ein Vergleich mit den von BÄSSLER aufgezeigten Ergebnissen

zeigt im wesentlichen eine adäquate Verteilung der verschiedenen Formen der Karzinome.
Auch der von BÄSSLER getroffenen Feststellung über die Aufteilung der undifferenzierten Formen entspricht in etwa das Ergebnis, wobei auch in dem hier untersuchten Krankengut das solide und scirrhöse Karzinom sowie ihre Mischform zahlenmäßig eindeutig an der Spitze stehen. Dem gegenüber sind die differenzierten Formen wiederum in weitgehender Übereinstimmung mit BÄSSLER deutlich in der Minderzahl.

Von besonderem Interesse war die Durchsicht des Krankengutes der nur operierten und der postoperativ bestrahlten Behandlungsfälle bei Anwendung der histologischen Klassifikation nach BÄSSLER:

Tabelle 10: Verteilung der 630 Mammakarzinomfälle nach Histologie, Stadium und Therapie
(siehe Seite 46)

Als besonders bemerkenswertes Ergebnis dieser Tabelle gilt festzuhalten, daß sich auch bei der histologischen Aufgliederung des Krankengutes in den Rubriken nur operierte und postoperativ Bestrahlte keine wesentlichen Unterschiede in der prozentualen Häufigkeitsverteilung in den einzelnen Stadien ergeben, so daß die oben festgelegten Bedingungen für den Vergleich des Krankengutes auch hier Geltung haben.

Tabelle 10:

Verteilung der 630 Mammacarcinomfälle nach Histologie, Stadium und Therapie

	insges.	170 St.I Nur Op 11 Doppelca =181 Hist.	157 St.I bestr: 6 Doppelca =163 Hist.	66 St.II Nur Op 2 Doppelca =68 Hist.	183 St.II bestr. 19 Doppelca =202 Hist.	3 unbek.St. Nur Op 3 Doppelca =6 Hist.	5 unbek.St. bestr. 5 Doppelca =10 Hist.
1. nicht differenziertes (ductal) invasives Ca	523	144(79,5%)	130(79,8%)	62(91,2%)	182(90,1%)	2	3
a) solides Ca	118	42	23	11	41		1
b) scirrhöses Ca	119	25	33	18	42	1	
c) medulläres Ca	17	1	5	8	3		
Mischformen:							
aa) teils solide, teils scirrhös	126	33	34	7	49	1	2
bb) teils solide, teils medullär	11	3	7	1			
cc) teils scirrhös, teils medullär	15	5		10			
dd) teils solide, teils scirrhös, teils medullär	6			1	5		
d) adenomatöses (adenoides) Ca	30	11	8	1	10		
Mischformen:							
aa) teils solide, teils drüsenbildend	46	17	13	3	13		
bb) teils scirrhös, teils drüsenbildend	27	4	6	2	15		
cc) teils solide, teils scirrhös, teils drüsenbildend	6	3			3		
e) anaplastisches Ca	2		1		1		

	insges.	170 St.I Nur Op 11 Doppelca =181 Hist.	157 St.I bestr. 6 Doppelca =163 Hist.	66 St.II Nur Op. 2 Doppelca =68 Hist.	183 St.II bestr. 19 Doppelca =202 Hist.	3 unbek.St. Nur Op 3 Doppelca =6 Hist.	5 unbek.St. bestr. 5 Doppelca =10 Hist.
2. intraductales Ca	64	20(11,0%)	27(16,6%)	2(2,9%)	14(6,9%)		1
a) Comedoca	29	9	12		7		1
b) cribriformes Ca	5	2	3				
c) papilläres Milchgangca	4	1	2		1		
d) Morbus Paget	10	6	1	2	1		
Mischformen:							
aa) teils intraductal, teils scirrhös	6		3		3		
bb) teils intraductal, teils solide	6	1	4		1		
cc) teils cribriform, teils drüsenbildend	3	1	1		1		
dd) teils cribriform, teils solide	1		1				
3. Ca mit speziellen Differenzierungsformen	8	5(28%)	2(1,2%)	1(1,5%)			
a) Gallertca (gelatinös)	4	2	1	1			
Mischform:							
aa) teils gallertig, teils solide	1	1					
b) tubuläres Ca	1		1				
c) verhornendes Plattenepithelca	1	1					
d) Mammacylindrom	1	1					
4. Lobuläres Ca sog.lobuläres Ca in situ	8	5(2,8%)	3(1,8%)				
keine genaue Differenzierung	27	7(3,9%)	1(0,6%)	3(4,4%)	6(3,0%)	4	6

4.7 Überlebensraten

Um die Überlebensraten von Mammakarzinompatienten berechnen zu können, bedarf es eines besonderen statistischen Vorgehens. Als Voraussetzung einer statistischen Darstellung wurde, wie schon oben angeführt, eine Vergleichbarkeit des Krankengutes hinsichtlich der zahlenmäßigen Größe der zu vergleichenden Gruppen, hinsichtlich des Bestrahlungsverfahrens sowie hinsichtlich der Histologie verlangt. Die Ergebnisse der Tabelle 7, 8 und 10 entsprechen diesen Vorbedingungen.
Weiterhin ist festzuhalten, daß auch die Differenzierung des Krankengutes in STEINTHAL I und II und auch in der Altersverteilung, in der Tumorlokalisation und im Sitz des Tumors in den einzelnen Quadranten im Ergebnis diesem Anspruch entsprechen sollten.

Als Ergebnis der Tabelle 11: Verteilung der 584 Mammakarzinompatienten nach Alter, Stadium und Therapie ergibt sich eine weitgehende Angleichung der zahlenmäßigen Verteilung im Krankengut der nur operierten Fälle mit STEINTHAL I und der postoperativ bestrahlten Fälle mit STEINTHAL I und II. Das Stadium STEINTHAL II der nur operierten Patienten, das eine deutlich geringere Zahlenreihe aufweist, entspricht nicht mehr ganz dieser Vergleichsbedingung und muß jeweils gesondert herausgestellt werden. Eine gewisse Angleichung auch dieser Zahlenreihe ist aus der prozentualen Häufigkeitsverteilung durchaus zu entnehmen.
Analog gilt dies auch für die Tabelle 12: Verteilung nach Tumorlokalisation und für die Tabelle 13: Verteilung nach Quadrantenlokalisation, jeweils unterteilt nach Stadium und Therapie.

Tabelle 11: Verteilung der 584 Mammacarcinompatienten nach Alter, Stadium und Therapie

Alter (Jahre)	nur operierte Fälle			postoperativ bestrahlte Fälle		
	Steinthal I (170 Pat.)	Steinthal II (66 Pat.)	unklares Stadium (3 Pat.)	Steinthal I (157 Pat.)	Steinthal II (183 Pat.)	unklares Stadium (5 Pat.)
20-29	1(0,6%)	1(1,5%)		2(1,3%)	4(2,2%)	
30-39	18(10,6%)	7(10,6%)		16(10,2%)	22(12,0%)	
40-49	44(25,9%)	22(33,3%)	3	35(22,3%)	52(28,4%)	3
50-59	43(25,3%)	20(30,3%)		51(32,5%)	44(24,0%)	2
60-69	43(25,3%)	10(15,2%)		39(24,8%)	45(24,6%)	
70-79	20(11,7%)	5(7,6%)		14(9,9%)	14(7,7%)	
80-89	1(0,6%)	1(1,5%)		-	2(1,1%)	
	170(100%)	66(100%)		157(100%)	183(100%)	
jüngste Patientin	27 J.	25 J.		22 J.	27 J.	
älteste Patientin	82 J.	81 J.		78 J.	81 J.	

Tabelle 12 : Verteilung der 584 Mammacarcinompatienten nach Tumorlokalisation, Stadium und Therapie

Seitenlokalisation	nur operierte Fälle			postoperativ bestrahlte Fälle		
	Steinthal I (170 Pat.)	Steinthal II (66 Pat.)	unklares Stadium (3 Pat.)	Steinthal I (157 Pat.)	Steinthal II (183 Pat.)	unklares Stadium (5 Pat.)
links	79 (46,5%)	38 (57,6%)		78 (49,7%)	85 (46,4%)	
rechts	80 (47,0%)	26 (39,4%)		73 (46,5%)	79 (43,2%)	
doppelseitig	11 (6,5%)	2 (3,0%)	3	6 (3,8%)	19 (10,4%)	5
davon zuerst links	6		1	3	6	
zuerst rechts	4	2	2	3	8	5
gleichzeitig, d.h. in einer Op.	1				5	

Tabelle 13 : Verteilung der 630 Mammacarcinome nach Quadrantenlokalisation, Stadium und Therapie

Quadrantenlokalisation	nur operierte Fälle							postoperativ bestrahlte Fälle						
	Steinthal I			Steinthal II			unklares Stad.	Steinthal I			Steinthal II			unklares Stad.
	li.	re.	doppels. li./re.	li.	re.	doppels. li./re.	doppels. li./re.	li.	re.	doppels. li./re.	li.	re.	doppels. li./re.	doppels. li./re.
oberer äußerer Quadr.	42	42	7/6	12	11	1/2		36	30	2/3	35	31	5/6	3/-
oberer innerer Quadr.	9	8	1/1	4	2	1/-	1/1	10	5		11	7	1/2	1/-
unterer äußererQuadr.	6	8	-/2	4	4			6	8	2/-	6	8	2/-	
unterer innererQuadr.	2	5		1				2	5		4	3		
zentral	5	6	1/1	2	6			3	4		2	5	1/2	
zwischen oberem äuß. und innerem Quadr.	3	1		1				4	3		5		2/-	
zwischen unterem äuß. und innerem Quadr.		1						1		1/-		3	-/1	
zwischen äußerem ob. und unteren Quadr.	2			1	2			1						
zwischen innerem ob. und unterem Quadr.		1		1				1			1	2		
keine genaue Angabe	10	8	2/1	6	1		2/2	13	18	1/3	21	19	8/7	1/5

Bei 10 weiteren Fällen lagen folgende Kombinationen vor:
Im Stadium Steinthal II der nur operierten Fälle waren in der linken Mamma 4 Fälle in den beiden oberen Quadranten lokalisiert, 1 Fall in den beiden unteren Quadranten und in 1 Fall lagen gleichzeitig 2 Mammakarzinome im oberen inneren und im oberen äußeren Quadranten vor.
Von den postoperativ bestrahlten Fällen war im Stadium Steinthal I in einem Fall die linke Mamma gleichzeitig von 2 Mammakarzinomen im unteren äußeren und zwischen oberem äußerem und innerem Quadranten befallen, im Stadium Steinthal II zeigten die postoperativ bestrahlten Fälle rechts gleichzeitig 2 Mammakarzinome im oberen inneren und im unteren inneren Quadranten.
Im Stadium Steinthal II der postoperativ bestrahlten Fälle war in 1 Fall unter den Doppelkarzinomen gleichzeitig eine weitere Verdoppelung eines Karzinoms im selben Quadranten, dem oberen äußeren Quadranten der rechten Mamma, festgestellt worden. Auch in einem anderen Fall, in dem das Stadium nicht zu klären war, ergab sich wiederum bei einem Doppelkarzinom eine weitere Verdoppelung eines Karzinoms im rechten oberen äußeren Quadranten.

Erklärung des statistischen Vorgehens

Der statistischen Bearbeitung des Gesamtkrankengutes wurde die "Actuarial"-Methode von BERKSON und GAGE zugrundegelegt, wie sie unter dem Thema "Berechnung von Überlebensraten bei Karzinom" im Staff meetings of the Mayo clinic 1950 veröffentlicht wurde.

Diese "Actuarial"-Methode wurde von den Verfassern bei der Untersuchung eines Krankengutes besonders in den Fällen empfohlen, in denen die Darstellung der Überlebensrate zum Hauptbestandteil des Untersuchungsganges gemacht wurde. Die Verfasser beginnen daher zunächst mit einer Darstellung der Wahrscheinlichkeit des Sterbens, d.h. der Bestimmung der Sterberate. Gegenüber der von den Verfassern vorangehend besprochenen "Direkten"-Methode wurde bei Anwendung der "Actuarial"-Methode bei der laufend verfolgten Untersuchung aller Mitglieder für die gleiche Zeitdauer eine Differenz der Resultate festgestellt, die nur bei Anwendung der "Actuarial"-Methode Berücksichtigung findet. Sie erfolgt durch fortgesetzte Verwendung einer hypothetischen Ursprungszahl aus der Sterbewahrscheinlichkeit q_0, q_1, q_2, q_3 und sofort, wobei der Faktor q_x die Wahrscheinlichkeit des Todes im Intervall x angibt.
Um zu diesen gewünschten Zahlen zu kommen, muß man zuvor die Werte dieser Wahrscheinlichkeiten festlegen. Dies kann zunächst durch die Datensammlung in einer methodischen Weise geschehen, wie dies als Beispiel in der von BERKSON und GAGE publizierten Tabelle 2 dargestellt wird.
Zur Erklärung der tabellarischen Übersicht ist anzufügen, daß in der ersten Spalte die Zeit nach der Operation im Krankenhaus in Jahren angegeben ist. Spalte 2 und 3 erfaßt diejenigen Personen, bei denen die Zeit zwischen der Operation und der letzten Kontrolluntersuchung unterbrochen wird durch ein Ausscheiden aus der Erfassung, wie in der Spalte 2 durch den Tod oder wie in Spalte 3 als Lebender, aber nicht mehr erfaßter Personenkreis. In Spalte 4 ist die Gesamtzahl der lebenden Personen des jeweils untersuchten Zeitraumes angegeben.

Die Spalten 5 und 6 erklären sich aus der Anwendung der oben aufgeführten Berechnung, wobei dann hieraus in Spalte 7 als Ergebnis die berechnete Überlebensrate resultiert.
Als Obligo einer Berechenbarkeit des Gesamtkrankengutes nach der aufgeführten Methode hat demnach zu gelten:
1. die letzte Kontrolluntersuchung des lebenden Patienten
2. der Tod
3. der Zeitraum, angegeben in Jahren von der Operation bis zur letzten Kontrolluntersuchung.

Mit diesen Daten wird nun folgendermaßen verfahren:

A. Teilung der Gesamtgruppe der Erkrankten in
   1. Verstorben bei der letzten Kontrolle
   2. Lebend bei der letzten Kontrolluntersuchung

B. Beide Gruppen werden gesondert in Bezug auf die Länge des Intervalls in Jahren eingeordnet.

C. In der Spalte 2 erfolgt eine Ergänzung dahingehend, daß aus der Gruppe A 1(Verstorben bei der letzten Kontrolle) diejenigen Kranken ausgesondert werden, die das Intervall 0 aufweisen. Hierzu zählen alle Fälle, bei denen die letzte Kontrolle weniger als ein ganzes Jahr zurückliegt. Diese Zahl wird in die Spalte 2 in Höhe der Angabe des Intervalls 0 - 1 aufgeführt.
   In gleicher Weise wird mit den Zahlen verfahren, die zum Intervall 1 - 2 Jahre zählen und sofort bis zur völligen Vervollständigung der Zeile 2.

D. Analog wie in der Spalte 2 wird auch in der Spalte 3 verfahren, nur daß hier die Gruppe A 2 (lebend bei der letzten Kontrolluntersuchung) angewandt wird.

E. In der Spalte 4 ist die Gesamtzahl der Lebenden zu Beginn jeden Intervalls aufgeführt, die in der Folge erfaßt sind, wobei die Zahl entsprechend der aus der Spalte 2 und 3 er-

sichtlichen, ausgeschiedenen Patienten mittels Summation korrigiert ist.

F. Die Spalte 5 erfaßt eine Zahl von Patienten, die von den Verfassern als über Jahre der Beobachtung ausgesetzter Personenkreis ("person-years-exposed") bezeichnet wurde. Dieser Personenkreis ist jeweils korrigiert durch Abzug der Hälfte der jeweils für den Zeitraum angegebenen, lebend ausgeschiedenen Patienten, wie sie in Spalte 3 angegeben sind. Dies wird mit der Annahme begründet, daß jeder dieser Patienten in dem jeweils angegebenen Untersuchungszeitraum von 1 Jahr im Durchschnitt noch ein 1/2-Jahr beobachtet wurde.

G. Die in der Spalte 6 aufgeführte Wahrscheinlichkeit q_x, im Intervall x zu sterben, wird errechnet auf der Grundlage der in Spalte 2 bekannten Zahl der Verstorbenen, geteilt durch die Zahl des beobachteten Personenkreises, wie in Spalte 5 errechnet.

$$(q_x = \frac{\text{Spalte 2}}{\text{Spalte 5}}).$$

H. Um die in Prozenten aufzuführende Überlebensrate l_x in der Spalte 7 festlegen zu können, ist von der Basiszahl von 100 % = l_o auszugehen. Die Berechnung der Überlebensrate für das dann folgende Intervall l_1 muß dann erfolgen nach der Formel $l_1 = l_o \times (1-q_o)$, l_2 aus der Formel $l_2 = l_1 \times (1-q_1)$ und allgemein $l_x = l_{x-1} \times (1-q_{x-1})$.

Die folgenden tabellarischen Berechnungen und graphischen Darstellungen wurden mit der oben aufgeführten "Actuarial"-Methode bestimmt.

Zur Prüfung zweier Überlebenskurven auf Gleichheit wurde der χ^2-Test nach MANTEL (1966) verwendet. Dieses Verfahren beurteilt die Überlebenskurven in ihrer Gesamtheit und nicht einzelne Zeitpunkte isoliert.

Der χ^2-Test ist so angelegt, daß er jeweils den Überlebenszeitraum von 10 Jahren erfaßt.

Die kurvenmäßige Darstellung der Überlebensraten ergibt sich aus der in der Ordinate aufgeführten, ermittelten relativen Häufigkeit l_x gegenüber der in der Abszisse angebenen Zeit t in Jahren.
Die ermittelten, im Kurvenverlauf aufgetragenen Fallzahlen sind jeweils im Kopfteil der graphischen Darstellung gesondert und dem entsprechenden Zeitraum zugehörig angegeben.
Der Test auf Gleichheit der beiden Überlebenskurven wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von α = 5 % für den Fehler 1. Art durchgeführt. Folglich mußten die nach MANTEL berechneten Testgrößen $\hat{\chi}^2$ mit dem Quantil $\chi^2_{0,95;1}$ = 3,84 verglichen werden.
Zusätzlich wurde zu jedem $\hat{\chi}^2$ der zugehörige p-Wert angegeben.

Tabelle 14 :Berechnung der Überlebensrate für die nicht bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal I

1	2	3	4	5	6	7
Intervall (Beobachtungszeitraum in Jahren)	letzte verstorben	Information lebend ausgeschieden	Gesamtzahl der Pat., die zu Beginn des Intervalls lebten	Personen - Jahre	Wahrscheinlichkeit q_x, im Intervall x zu sterben (q_x = Spalte 2 / Spalte 5)	Überlebensrate l_x in %
0- 1	4	-	134	134	0,030	100 %
1- 2	2	-	130	130	0,015	97,0 %
2- 3	3	-	128	128	0,023	95,6 %
3- 4	6	2	125	124	0,048	93,4 %
4- 5	6	3	117	115,5	0,052	88,9 %
5- 6	5	4	108	106	0,047	84,3 %
6- 7	4	5	99	96,5	0,042	80,3 %
7- 8	3	4	90	88	0,034	76,9 %
8- 9	3	5	83	80,5	0,037	74,3 %
9-10	-	3	75	73,5	0	71,6 %
10-11	3	1	72	70,5	0,043	71,6 %
11-12	2	3	68	66,5	0,030	68,5 %
12-13	2	5	63	60,5	0,033	66,5 %
13-14	2	6	56	53	0,038	64,3 %
14-15	1	3	48	46,5	0,022	71,9 %
15-16	1	1	44	43,5	0,023	60,5 %
16-17	1	1	42	41,5	0,024	59,1 %
17-18	1	4	40	38	0,026	57,7 %
18-19	2	6	35	32	0,063	56,2 %
19-20	-	4	27	25	0	52,7 %
20-21	1	4	23	21	0,048	52,7 %
21-22	2	3	18	16,5	0,121	50,2 %
22-23	-	-	13	13	0	44,1 %
23-24	-	1	13	12,5	0	44,1 %
24-25	1	1	12	11,5	0,087	44,1 %
25-26	1	-	10	10	0,100	40,3 %
26-27	2	-	9	9	0,222	36,3 %
27-28	1	-	7	7	0,143	28,2 %
28-29	-	-	6	6	0	24,2 %
29-30	3	-	6	6	0,500	24,2 %
[illegible]						[illegible] %

Tabelle 15: Berechnung der Überlebensrate für die bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal I

1	2	3	4	5	6	7
Intervall (Beobachtungszeitraum in Jahren)	letzte verstorben	Information lebend ausgeschieden	Gesamtzahl der Pat., die zu Beginn des Intervalls lebten	Personen - Jahre	Wahrscheinlichkeit q_x, im Intervall x zu sterben ($q_x = \frac{\text{Spalte 2}}{\text{Spalte 5}}$)	Überlebensrate l_x in %
0- 1	-	-	129	129	0	100 %
1- 2	2	-	129	129	0,016	100 %
2- 3	3	1	127	126,5	0,024	98,4 %
3- 4	3	9	123	118,5	0,025	96,0 %
4- 5	4	21	111	100,5	0,040	93,6 %
5- 6	-	21	86	75,5	0	89,9 %
6- 7	-	24	65	53	0	89,9 %
7- 8	2	10	41	36	0,060	89,9 %
8- 9	1	11	29	23,5	0,043	84,5 %
9-10	-	4	17	15	0	80,9 %
10-11						80,9 %

Tabelle 16 : Berechnung der Überlebensrate für die nicht bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal II

1	2	3	4	5	6	7
Intervall (Beobachtungszeitraum in Jahren)	letzte verstorben	Information lebend ausgeschieden	Gesamtzahl der Pat., die zu Beginn des Intervalls lebten	Personen - Jahre	Wahrscheinlichkeit q_x, im Intervall x zu sterben (q_x = Spalte 2 / Spalte 5)	Überlebensrate l_x in %
0- 1	9	1	52	50,5	0,178	100 %
1- 2	7	3	42	40,5	0,173	82,2 %
2- 3	5	2	32	31	0,161	68,0 %
3- 4	3	1	25	24,5	0,122	57,1 %
4- 5	3	2	21	20	0,150	50,1 %
5- 6	-	-	16	16	0	42,6 %
6- 7	3	-	16	16	0,188	42,6 %
7- 8	-	-	13	13	0	34,6 %
8- 9	2	3	13	11,5	0,174	34,6 %
9-10	1	1	8	7,5	0,133	28,6 %
10-11						24,8 %

Tabelle 17 : Berechnung der Überlebensrate für die bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal II

0- 1	11	1	156	155,5	0,071	100 %
1- 2	16	-	144	144	0,111	92,9 %
2- 3	14	1	128	127,5	0,110	82,6 %
3- 4	9	11	113	107,5	0,084	73,5 %
4- 5	10	13	93	86,5	0,116	67,3 %
5- 6	5	19	70	60,5	0,083	59,5 %
6- 7	4	12	46	40	0,100	54,6 %
7- 8	6	8	30	26	0,231	49,1 %
8- 9	-	4	16	14	0	37,8 %
9-10	-	4	12	10	0	37,8 %
10-11						37,8 %

Tabelle 18 :Berechnung der Überlebensrate für die nicht bestrahlten Patienten ohne Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium Steinthal I

1	2	3	4	5	6	7
Intervall (Beobachtungszeitraum in Jahren)	letzte verstorben	Information lebend ausgeschieden	Gesamtzahl der Pat., die zu Beginn des Intervalls lebten	Personen - Jahre	Wahrscheinlichkeit q_x, im Intervall x zu sterben ($q_x = \frac{\text{Spalte 2}}{\text{Spalte 5}}$)	Überlebensrate l_x in %
0- 1	1	-	105	105	0,010	100 %
1- 2	1	-	104	104	0,010	99 %
2- 3	2	-	103	103	0,019	98 %
3- 4	4	1	101	100,5	0,040	96,1 %
4- 5	3	1	96	95,5	0,031	92,3 %
5- 6	3	4	92	90	0,033	89,4 %
6- 7	3	3	85	83,5	0,036	86,5 %
7- 8	2	3	79	77,5	0,026	83,4 %
8- 9	2	4	74	72	0,028	81,2 %
9-10	-	1	68	67,5	0	78,9 %
10-11						78,9 %

Tabelle 19 :Berechnung der Überlebensrate für die bestrahlten Patienten ohne Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium Steinthal I

0- 1	-	-	107	107	0	100 %
1- 2	-	-	107	107	0	100 %
2- 3	-	-	107	107	0	100 %
3- 4	1	7	107	103,5	0,010	100 %
4- 5	1	19	99	89,5	0,011	99 %
5- 6	-	19	79	69,5	0	97,9 %
6- 7	-	23	60	48,5	0	97,9 %
7- 8	-	10	37	32	0	97,9 %
8- 9	1	11	27	21,5	0,050	97,9 %
9-10	-	3	15	13,5	0	93,0 %
10-11						93,0 %

Tabelle 20: Berechnung der Überlebensrate für die nicht bestrahlten Patienten ohne Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium Steinthal II

1	2	3	4	5	6	7
Intervall (Beobachtungszeitraum in Jahren)	letzte Information: verstorben	letzte Information: lebend ausgeschieden	Gesamtzahl der Pat., die zu Beginn des Intervalls lebten	Personen - Jahre	Wahrscheinlichkeit q_x, im Intervall x zu sterben (Spalte 2 / Spalte 5)	Überlebensrate l_x in %
0- 1	1	-	14	14	0,071	100 %
1- 2	3	-	13	13	0,231	92,9 %
2- 3	1	-	10	10	0,100	71,4 %
3- 4	-	-	9	9	0	64,3 %
4- 5	2	-	9	9	0,222	64,3 %
5- 6	-	-	7	7	0	50,0 %
6- 7	-	-	7	7	0	50,0 %
7- 8	-	-	7	7	0	50,0 %
8- 9	1	2	7	6	0,167	50,0 %
9-10	-	-	4	4	0	41,7 %
10-11						41,7 %

Tabelle 21: Berechnung der Überlebensrate für die bestrahlten Patienten ohne Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium Steinthal II

0- 1	1	-	70	70	0,014	100 %
1- 2	3	1	69	68,5	0,044	98,6 %
2- 3	2	-	65	65	0,031	94,3 %
3- 4	3	9	63	58,5	0,051	91,4 %
4- 5	1	11	51	45,5	0,022	86,7 %
5- 6	2	14	39	32	0,063	84,8 %
6- 7	-	7	23	19,5	0	79,5 %
7- 8	-	6	16	13	0	79,5 %
8- 9	-	3	10	8,5	0	79,5 %
9-10	-	4	7	5	0	79,5 %
10-11						79,5 %

Tabelle 22 :Berechnung der Oberlebensrate für die nicht bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium Steinthal I

1	2	3	4	5	6	7
Intervall (Beobachtungszeitraum in Jahren)	letzte verstorben	Information lebend ausgeschieden	Gesamtzahl der Pat., die zu Beginn des Intervalls lebten	Personen - Jahre	Wahrscheinlichkeit q_x, im Intervall x zu sterben (q_x=Spalte 2/Spalte 5)	Oberlebensrate l_x in %
0- 1	3	-	29	29	0,103	100 %
1- 2	1	-	26	26	0,038	89,7 %
2- 3	1	-	25	25	0,040	86,3 %
3- 4	2	1	24	23,5	0,085	82,8 %
4- 5	3	2	21	20	0,150	75,8 %
5- 6	2	-	16	16	0,125	64,4 %
6- 7	1	2	14	13	0,077	56,4 %
7- 8	1	1	11	10,5	0,095	52,1 %
8- 9	1	1	9	8,5	0,118	47,2 %
9-10	-	2	7	6	0	41,6 %
10-11						41,6 %

Tabelle 23 :Berechnung der Oberlebensrate für die bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium Steinthal I

0- 1	-	-	22	22	0	100 %
1- 2	3	-	22	22	0,136	100 %
2- 3	3	1	19	18,5	0,162	86,4 %
3- 4	1	2	15	14	0,071	72,4 %
4- 5	3	2	12	11	0,273	67,3 %
5- 6	-	2	7	6	0	48,9 %
6- 7	-	1	5	4,5	0	48,9 %
7- 8	2	-	4	4	0,500	48,9 %
8- 9	-	-	2	2	0	24,5 %
9-10	-	1	2	1,5	0	24,5 %
10-11						24,5 %

Tabelle 24: Berechnung der Überlebensrate für die nicht bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium Steinthal II

1	2	3	4	5	6	7
Intervall (Beobachtungszeitraum in Jahren)	letzte verstorben	Information lebend ausgeschieden	Gesamtzahl der Pat., die zu Beginn des Intervalls lebten	Personen - Jahre	Wahrscheinlichkeit q_x, im Intervall x zu sterben (Spalte 2 / Spalte 5)	Überlebensrate l_x in %
0- 1	8	-	38	38	0,211	100 %
1- 2	4	4	30	28	0,142	78,9 %
2- 3	4	2	22	21	0,190	67,7 %
3- 4	3	1	16	15,5	0,194	54,8 %
4- 5	1	2	12	11	0,091	44,2 %
5- 6	-	-	9	9	0	40,2 %
6- 7	3	-	9	9	0,333	40,2 %
7- 8	-	-	6	6	0	26,8 %
8- 9	1	1	6	5,5	0,182	26,8 %
9-10	-	1	4	3,5	0	21,8 %
10-11						21,8 %

Tabelle 25: Berechnung der Überlebensrate für die bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium Steinthal II

0- 1	10	-	86	86	0,116	100 %
1- 2	13	-	76	76	0,171	88,4 %
2- 3	12	1	63	62,5	0,192	73,3 %
3- 4	6	2	50	49	0,122	59,2 %
4- 5	9	2	42	41	0,220	52,0 %
5- 6	3	5	31	28,5	0,105	40,6 %
6- 7	4	5	23	20,5	0,195	36,3 %
7- 8	6	2	14	12	0,500	29,2 %
8- 9	-	1	6	5,5	0	14,6 %
9-10	-	-	5	5	0	14,6 %
10-11						14,6 %

Tabelle 26: Berechnung der Überlebensrate für die nicht bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium Steinthal I (gerechnet vom 1.Rezidiv oder der 1.Metastase bis zum Todesdatum oder der letzten Kontrolle)

1	2	3	4	5	6	7
Intervall (Beobachtungszeitraum in Jahren)	letzte verstorben	Information lebend ausgeschieden	Gesamtzahl der Pat., die zu Beginn des Intervalls lebten	Personen - Jahre	Wahrscheinlichkeit q_x, im Intervall x zu sterben ($q_x = \frac{\text{Spalte 2}}{\text{Spalte 5}}$)	Überlebensrate l_x in %
0 -0,3	5	-	29	29	0,172	100 %
0,3-0,6	3	-	24	24	0,125	82,8 %
0,6-0,9	1	2	21	20	0,050	72,5 %
0,9-1,0	3	-	18	18	0,167	68,9 %
1,0-1,3	-	-	15	15	0	57,4 %
1,3-1,6	2	1	15	14,5	0,138	57,4 %
1,6-1,9	-	1	12	11,5	0	49,5 %
1,9-2,0	-	2	11	10	0	49,5 %
2,0-2,3	1	-	9	9	0,111	49,5 %
2,3-2,6	1	-	8	8	0,125	44,0 %
2,6-2,9	-	-	7	7	0	38,5 %
2,9-3,0	1	1	7	6,5	0,154	38,5 %
3,0-3,3	-	-	5	5	0	32,6 %
3,3-3,6	-	1	5	4,5	0	32,6 %
3,6-3,9	-	-	4	4	0	32,6 %
3,9-4,0	1	1	4	3,5	0,286	32,6 %
4,0-4,6	1	-	2	2	0,5	23,3 %
4,6-5,0	-	-	1	1	0	11,65%
5,0-						11,65%

Tabelle 27: Berechnung der Überlebensrate für die bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium Steinthal I (gerechnet vom 1.Rezidiv oder der 1.Metastase bis zum Todesdatum oder der letzten Kontrolle)

0 -0,3	3	-	22	22	0,136	100 %
0,3-0,6	1	-	19	19	0,053	86,4 %
0,6-0,9	1	2	18	17	0,059	81,8 %
0,9-1,0	2	1	15	16,5	0,121	77,0 %
1,0-1,3	1	2	12	11	0,090	67,7 %
1,3-1,6	1	-	9	9	0,111	61,6 %
1,6-1,9	-	-	8	8	0	54,8 %
1,9-2,0	-	-	8	8	0	54,8 %
2,0-2,3	-	-	8	8	0	54,8 %
2,3-2,6	-	-	8	8	0	54,8 %
2,6-2,9	1	-	8	8	0,125	54,8 %
2,9-3,0	1	2	7	6	0,167	48,0 %
3,0-3,3	-	1	4	3,5	0	40,0 %
3,3-3,6	-	-	3	3	0	40,0 %
3,6-3,9	1	-	3	3	0,333	40,0 %
3,9-4,0	-	-	2	2	0	26,7 %
4,0-4,6	-	-	2	2	0	26,7 %
4,6-5,0	-	-	2	2	0	26,7 %
5,0-						26,7 %

Tabelle 28: Berechnung der Überlebensrate für die nicht bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium Steinthal II (gerechnet vom 1.Rezidiv oder der 1.Metastase bis zum Todesdatum oder der letzten Kontrolle)

1	2	3	4	5	6	7
Intervall (Beobachtungszeitraum in Jahren)	letzte verstorben	Information lebend ausgeschieden	Gesamtzahl der Pat., die zu Beginn des Intervalls lebten	Personen-Jahre	Wahrscheinlichkeit q_x, im Intervall x zu sterben ($q_x = \frac{\text{Spalte 2}}{\text{Spalte 5}}$)	Überlebensrate l_x in %
0 -0,3	7	-	38	38	0,184	100 %
0,3-0,6	9	2	31	30	0,300	81,6 %
0,6-0,9	2	7	20	16,5	0,121	57,1 %
0,9-1,0	1	1	11	10,5	0,095	50,2 %
1,0-1,3	2	-	9	9	0,222	45,4 %
1,3-1,6	-	-	7	7	0	35,3 %
1,6-1,9	-	1	7	6,5	0	35,3 %
1,9-2,0	-	-	6	6	0	35,3 %
2,0-2,3	-	2	6	5	0	35,3 %
2,3-2,6	-	-	4	4	0	35,3 %
2,6-2,9	1	1	4	3,5	0,286	35,3 %
2,9-3,0	-	-	2	2	0	25,2 %
3,0-3,3	-	-	2	2	0	25,2 %
3,3-3,6	1	-	2	2	0,500	25,2 %
3,6-3,9	-	-	1	1	0	12,6 %
3,9-4,0	-	-	1	1	0	12,6 %
4,0-4,6	-	-	1	1	0	12,6 %
4,6-5,0	-	-	1	1	0	12,6 %
5,0-						12,6 %

Tabelle 29: Berechnung der Überlebensrate für die bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium Steinthal II (gerechnet vom 1. Rezidiv oder der 1.Metastase bis zum Todesdatum oder der letzten Kontrolle)

0 -0,3	11	-	86	86	0,128	100 %
0,3-0,6	8	5	75	72,5	0,107	87,2 %
0,6-0,9	9	1	62	61,5	0,146	77,9 %
0,9-1,0	6	1	52	51,5	0,117	66,5 %
1,0-1,3	4	-	45	45	0,089	58,7 %
1,3-1,6	3	1	41	40,5	0,074	53,5 %
1,6-1,9	2	3	37	35,5	0,056	49,5 %
1,9-2,0	3	-	32	32	0,093	46,7 %
2,0-2,3	5	2	29	28	0,179	42,4 %
2,3-2,6	-	2	22	21	0	34,8 %
2,6-2,9	1	3	20	18,5	0,054	34,8 %
2,9-3,0	3	2	16	15	0,200	32,9 %
3,0-3,3	1	-	11	11	0,091	26,3 %
3,3-3,6	-	1	10	9,5	0	23,9 %
3,6-3,9	-	1	9	8,5	0	23,9 %
3,9-4,0	-	-	8	8	0	23,9 %
4,0-4,6	1	1	8	7,5	0,133	23,9 %
4,6-5,0	2	-	6	6	0,333	20,7 %
5,0-						13,8 %

Tabelle 30: Berechnung der Überlebensrate für die nicht bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal I mit lateralem Sitz des Tumors

1	2	3	4	5	6	7
Intervall (Beobachtungszeitraum in Jahren)	letzte verstorben	Information lebend ausgeschieden	Gesamtzahl der Pat., die zu Beginn des Intervalls lebten	Personen - Jahre	Wahrscheinlichkeit q_x, im Intervall x zu sterben ($q_x = \frac{\text{Spalte 2}}{\text{Spalte 5}}$)	Überlebensrate l_x in %
0- 1	2	-	77	77	0,026	100 %
1- 2	1	-	75	75	0,013	97,4 %
2- 3	2	-	74	74	0,027	96,1 %
3- 4	4	1	72	71,5	0,056	93,5 %
4- 5	2	1	67	66,5	0,030	88,3 %
5- 6	3	3	64	62,5	0,048	85,7 %
6- 7	3	3	58	56,5	0,053	81,6 %
7- 8	2	2	52	51	0,039	77,3 %
8- 9	3	2	48	47	0,064	74,3 %
9-10	-	2	43	42	0	69,4 %
10-11						69,4 %

Tabelle 31: Berechnung der Überlebensrate für die nicht bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal I mit medialem Sitz des Tumors

0- 1	1	-	19	19	0,053	100 %
1- 2	-	-	18	18	0	94,7 %
2- 3	1	-	18	18	0,056	94,7 %
3- 4	1	1	17	16,5	0,061	89,4 %
4- 5	1	1	15	14,5	0,069	83,9 %
5- 6	1	-	13	13	0,077	78,1 %
6- 7	1	-	12	12	0,083	72,1 %
7- 8	-	1	11	10,5	0	66,1 %
8- 9	-	1	10	9,5	0	66,1 %
9-10	-	-	9	9	0	66,1 %
10-11						66,1 %

Tabelle 32: Berechnung der Überlebensrate für die bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal I mit lateralem Sitz des Tumors

1	2	3	4	5	6	7
Intervall (Beobachtungszeitraum in Jahren)	letzte verstorben	Information lebend ausgeschieden	Gesamtzahl der Pat., die zu Beginn des Intervalls lebten	Personen - Jahre	Wahrscheinlichkeit q_x, im Intervall x zu sterben $(q_x = \frac{\text{Spalte 2}}{\text{Spalte 5}})$	Überlebensrate l_x in %
0- 1	-	-	63	63	0	100 %
1- 2	1	-	63	63	0,016	100 %
2- 3	1	1	62	61,5	0,016	98,4 %
3- 4	1	2	60	59	0,017	96,8 %
4- 5	-	8	57	53	0	95,2 %
5- 6	-	13	49	42,5	0	95,2 %
6- 7	-	10	36	31	0	95,2 %
7- 8	2	9	26	21,5	0,093	95,2 %
8- 9	1	7	15	11,5	0,087	86,3 %
9-10	-	1	7	6,6	0	78,8 %
10-11						78,8 %

Tabelle 33: Berechnung der Überlebensrate für die bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal I mit medialem Sitz des Tumors

0- 1	-	-	20	20	0	100 %
1- 2	-	-	20	20	0	100 %
2- 3	-	-	20	20	0	100 %
3- 4	1	-	20	20	0,05	100 %
4- 5	1	5	19	16,5	0,06	95 %
5- 6	-	4	13	11	0	89,3 %
6- 7	-	7	9	5,5	0	89,3 %
7- 8	-	-	2	2	0	89,3 %
8- 9	1	-	2	2	0,5	89,3 %
9-10	-	-	1	1	0	44,7 %
10-11						44,7 %

Tabelle 34: Berechnung der Überlebensrate für die nicht bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal II mit lateralem Sitz des Tumors

1	2	3	4	5	6	7
Intervall (Beobachtungszeitraum in Jahren)	letzte verstorben	Information lebend ausgeschieden	Gesamtzahl der Pat., die zu Beginn des Intervalls lebten	Personen - Jahre	Wahrscheinlichkeit q_x, im Intervall x zu sterben ($q_x = \frac{\text{Spalte 2}}{\text{Spalte 5}}$)	Überlebensrate l_x in %
0- 1	4	-	28	28	0,143	100 %
1- 2	4	3	24	22,5	0,178	85,7 %
2- 3	3	2	17	16	0,188	70,4 %
3- 4	2	1	12	11,5	0,174	57,2 %
4- 5	2	1	9	8,5	0,235	47,2 %
5- 6	-	-	6	6	0	36,1 %
6- 7	1	-	6	6	0,167	36,1 %
7- 8	-	-	5	5	0	30,1 %
8- 9	1	1	5	4,5	0,222	30,1 %
9-10	-	1	3	2,5	0	23,4 %
10-11						23,4 %

Tabelle 35: Berechnung der Überlebensrate für die nicht bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal II mit medialem Sitz des Tumors

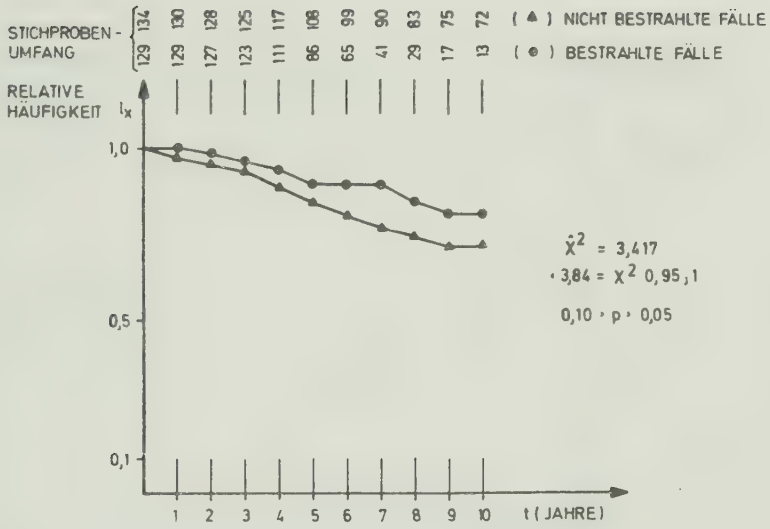
0- 1	2	-	6	6	0,333	100 %
1- 2	-	-	4	4	0	66,7 %
2- 3	-	-	3	3	0	66,7 %
3- 4	-	-	3	3	0	66,7 %
4- 5	1	-	3	3	0,333	66,7 %
5- 6	-	-	2	2	0	44,5 %
6- 7	-	-	2	2	0	44,5 %
7- 8	-	-	2	2	0	44,5 %
8- 9	1	-	2	2	0,5	44,5 %
9-10	-	-	1	1	0	22,3 %
10-11						22,3 %

Tabelle 36: Berechnung der Überlebensrate für die bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal II mit lateralem Sitz des Tumors

1	2	3	4	5	6	7
Intervall (Beobachtungszeitraum in Jahren)	letzte verstorben	Information lebend ausgeschieden	Gesamtzahl der Pat., die zu Beginn des Intervalls lebten	Personen - Jahre	Wahrscheinlichkeit q_x, im Intervall x zu sterben (q_x = Spalte 2 / Spalte 5)	Überlebensrate l_x in %
0- 1	4	-	66	66	0,061	100 %
1- 2	8	-	62	62	0,129	93,9 %
2- 3	5	1	54	53,5	0,093	81,8 %
3- 4	5	4	48	46	0,109	74,2 %
4- 5	3	8	39	35	0,086	66,1 %
5- 6	1	9	28	23,5	0,043	60,4 %
6- 7	2	6	18	15	0,133	57,8 %
7- 8	1	3	10	8,5	0,118	50,1 %
8- 9	-	1	6	5,5	0	44,1 %
9-10	-	3	5	3,5	0	44,1 %
10-11						44,1 %

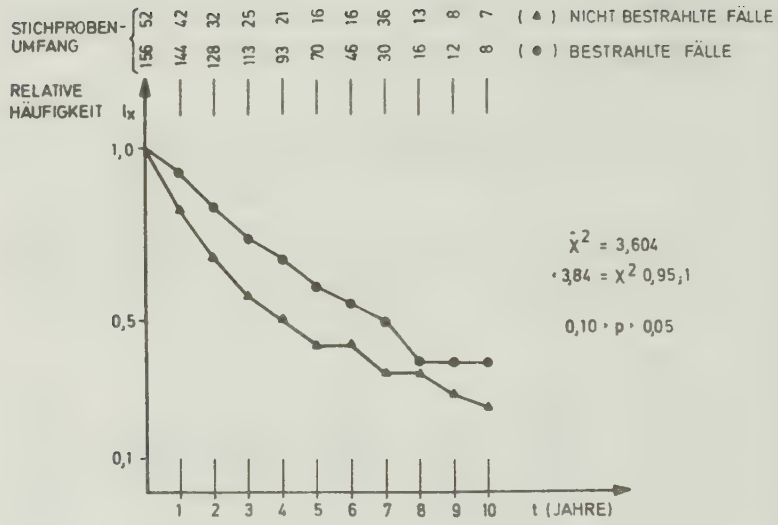
Tabelle 37: Berechnung der Überlebensrate für die bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal II mit medialem Sitz des Tumors

0- 1	3	-	26	26	0,115	100 %
1- 2	1	-	23	23	0,043	88,5 %
2- 3	5	-	22	22	0,227	84,7 %
3- 4	-	1	17	16,5	0	65,5 %
4- 5	3	3	16	14,5	0,207	65,5 %
5- 6	-	5	10	7,5	0	51,9 %
6- 7	-	2	5	4	0	51,9 %
7- 8	1	1	3	2,5	0,4	51,9 %
8- 9	-	1	1	0,5	0	31,1 %



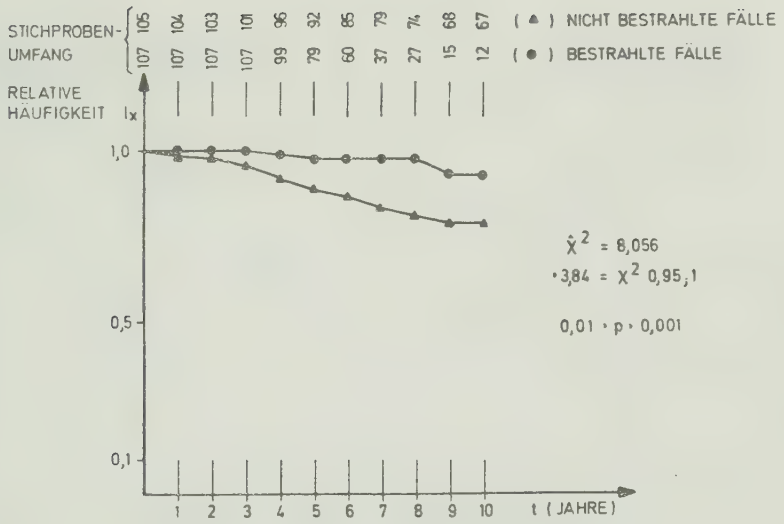
Darstellung 1: Überlebensrate der nicht bestrahlten und der bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL I

Ergebnis: Dem χ^2-Test entsprechend ist mit $\hat{\chi}^2 = 3{,}417$ zwar der Nachweis eines signifikanten Unterschiedes nicht erbracht, jedoch läßt der relativ hohe χ^2-Wert vermuten, daß sich ein Unterschied mit einem größeren Stichprobenumfang nachweisen läßt.
Diese Tendenz tritt in der zweiten Hälfte der 10 Jahre deutlicher in Erscheinung als in der ersten.



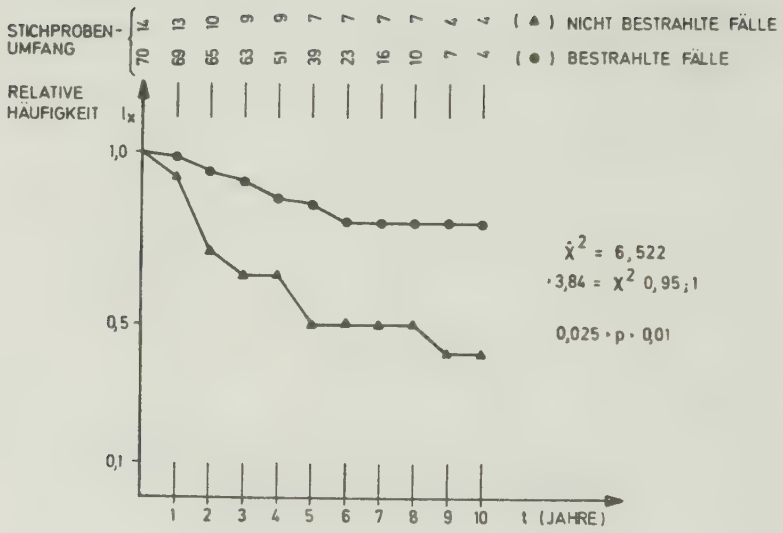
Darstellung 2: Überlebensrate der nicht bestrahlten und der bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL II

Ergebnis: Der χ^2-Test liegt mit $\hat{\chi}^2 = 3{,}604$ höher als der bei der Darstellung 1. Es gelten daher die gleichen Aussagen.
Der Kurvenverlauf läßt dies über die gesamten 10 Jahre hin nahezu gleichlaufend erkennen.



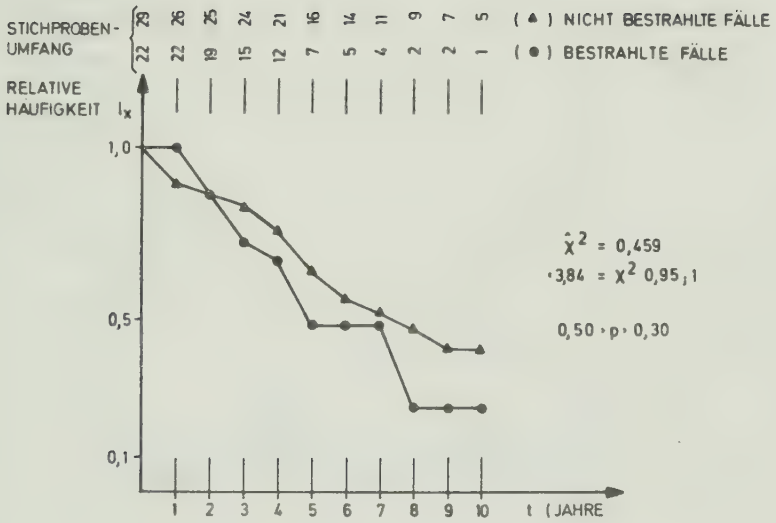
Darstellung 3: Überlebensrate der nicht bestrahlten und der bestrahlten Patienten ohne Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium STEINTHAL I

Ergebnis: Der χ^2-Test zeigt mit $\hat{\chi}^2$ = 8,056 eine eindeutige Signifikanz.
Sie tritt in der zweiten Hälfte des erfaßten Zeitraumes deutlicher in Erscheinung als in der ersten.



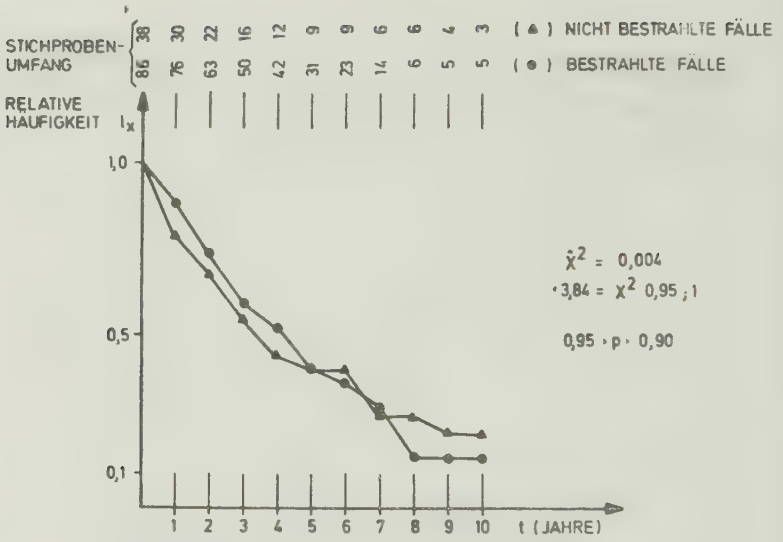
Darstellung 4: Überlebensrate der nicht bestrahlten und der bestrahlten Patienten ohne Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium STEINTHAL II

Ergebnis: Der χ^2-Test zeigt mit $\hat{\chi}^2$ = 6,522 eine eindeutige Signifikanz, die nahezu im gesamten Kurvenverlauf zum Ausdruck kommt.



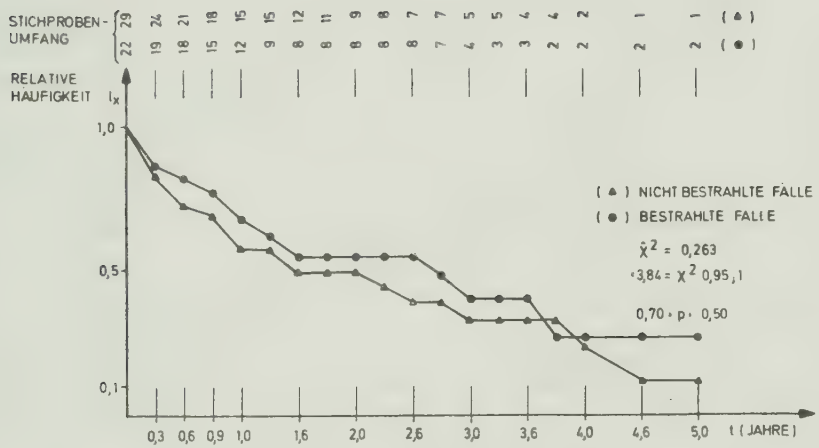
Darstellung 5: Überlebensrate der nicht bestrahlten und der bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium STEINTHAL I

Ergebnis: Der χ^2-Test ist mit $\hat{\chi}^2 = 0,459$ nicht signifikant.



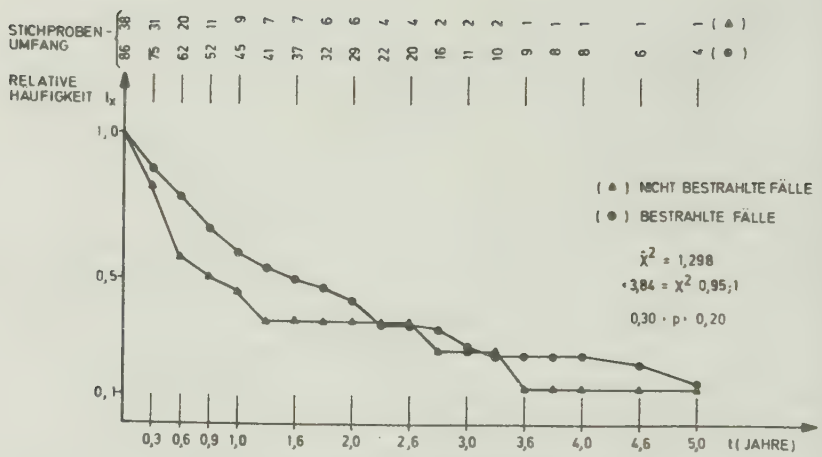
Darstellung 6: Überlebensrate der nicht bestrahlten und der bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium STEINTHAL II

Ergebnis: Der χ^2-Test ist mit $\hat{\chi}^2$ = 0,004 nicht signifikant.



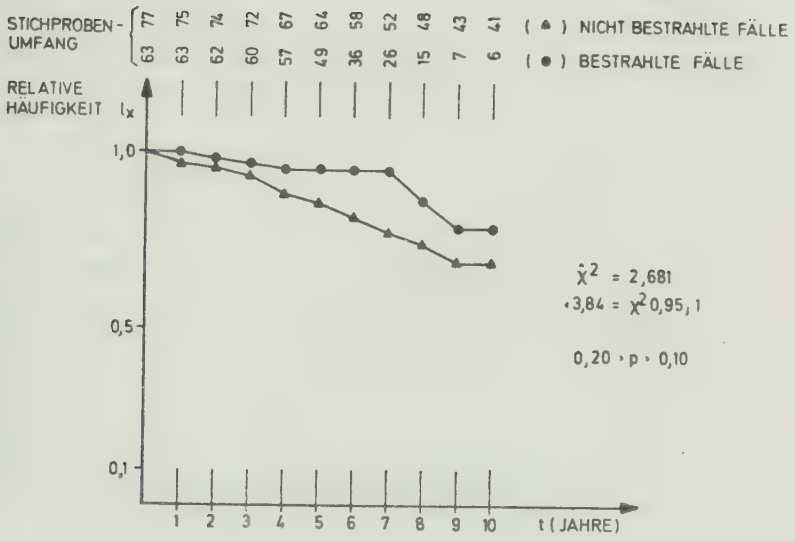
Darstellung 7: Überlebensrate der nicht bestrahlten und der bestrahlten Patienten mit Rezidiv und /oder Metastasen im Stadium STEINTHAL I - gerechnet vom 1. Rezidiv bzw. der 1. Metastase bis zum Todesdatum oder der letzten Kontrolle

Ergebnis: Der χ^2-Test ist mit $\hat{\chi}^2 = 0{,}263$ nicht signifikant.



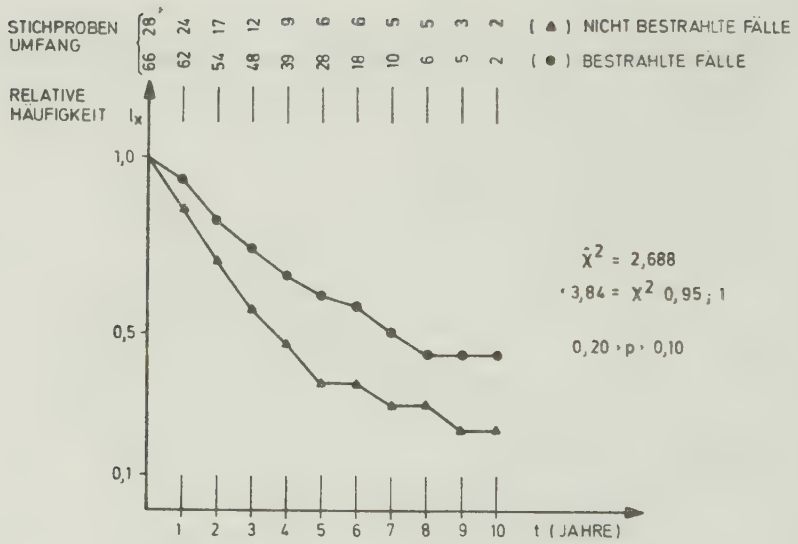
Darstellung 8: Überlebensrate der nicht bestrahlten und der bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium STEINTHAL II - gerechnet vom 1. Rezidiv bzw. der 1. Metastase bis zum Todesdatum oder der letzten Kontrolle

Ergebnis: Der χ^2-Test ist mit $\hat{\chi}^2$ = 1,298 nicht signifikant.



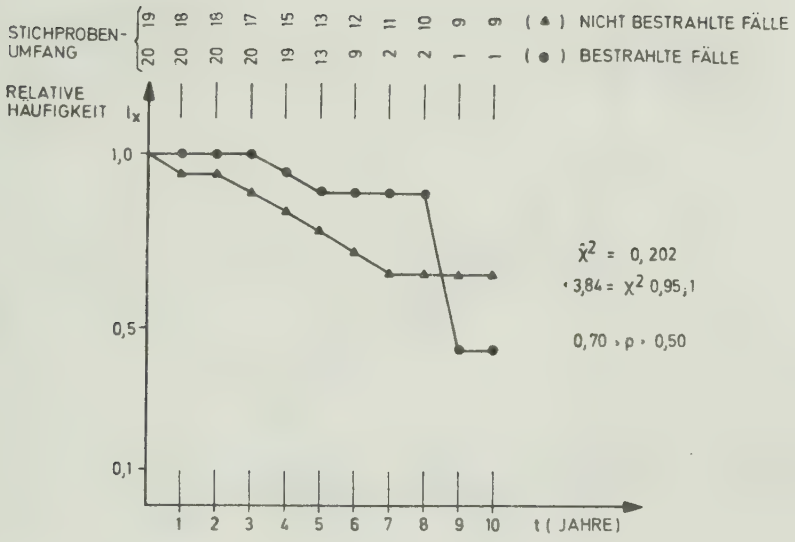
Darstellung 9: Überlebensrate der nicht bestrahlten und der bestrahlten Patienten mit lateralem Sitz des Tumors im Stadium STEINTHAL I

Ergebnis: Der χ^2-Test ist mit $\hat{\chi}^2$ = 2,681 nicht signifikant.



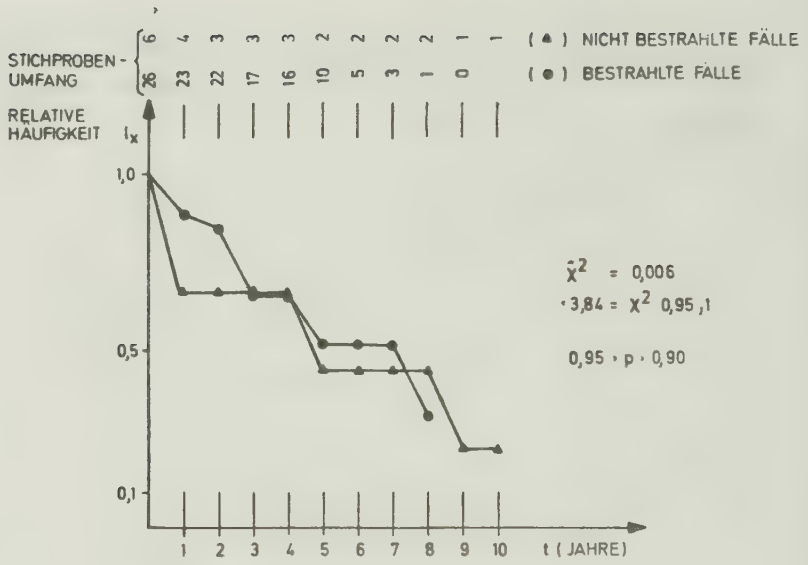
Darstellung 10: Überlebensrate der nicht bestrahlten und der bestrahlten Patienten mit lateralem Sitz des Tumors im Stadium STEINTHAL II

Ergebnis: Der χ^2-Test ist mit $\hat{\chi}^2 = 2,688$ nicht signifikant.



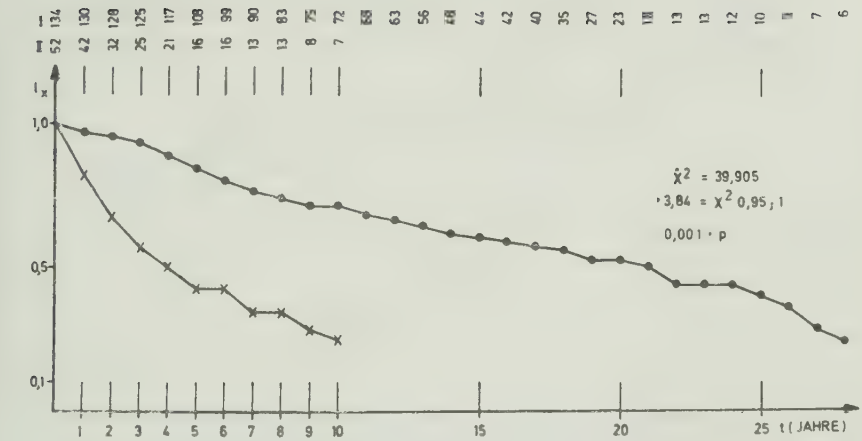
Darstellung 11: Überlebensrate der nicht bestrahlten und der bestrahlten Patienten mit medialem Sitz des Tumors im Stadium STEINTHAL I

Ergebnis: Der χ^2-Test ist mit $\hat{\chi}^2$ = 0,202 nicht signifikant.



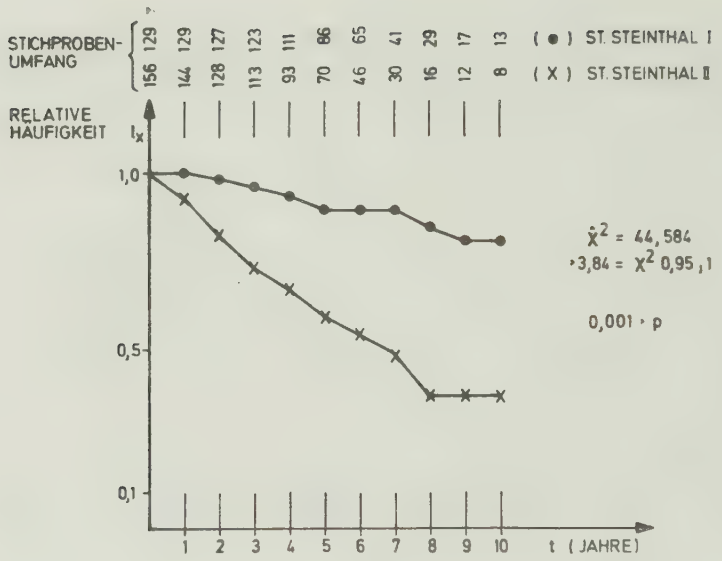
Darstellung 12: Überlebensrate der nicht bestrahlten und der bestrahlten Patienten mit medialem Sitz des Tumors im Stadium STEINTHAL II

Ergebnis: Der χ^2-Test ist mit $\hat{\chi}^2$ = 0,006 nicht signifikant.



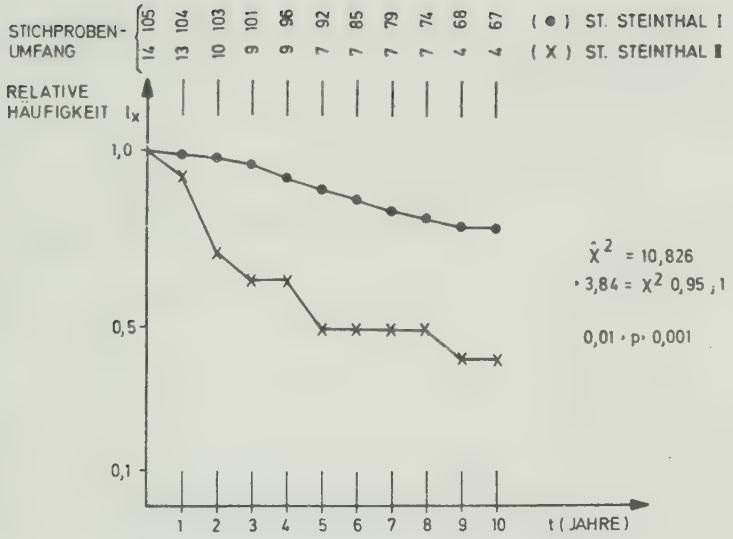
Darstellung 13: Überlebensrate der nicht bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL I und II

Ergebnis: Der χ^2-Test zeigt in den 10 Vergleichsjahren mit $\hat{\chi}^2$ = 39,905 ein hochsignifikantes Ergebnis.



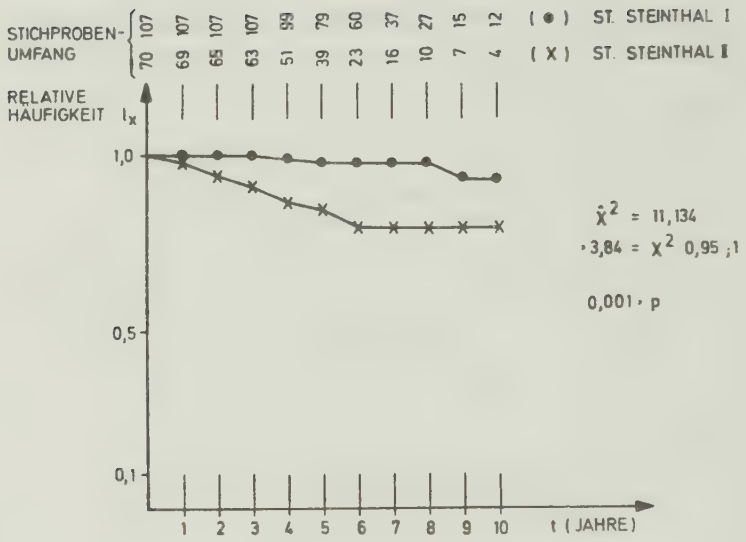
Darstellung 14: Überlebensrate der bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL I und II

Ergebnis: Der χ^2-Test zeigt mit $\hat{\chi}^2 = 44{,}584$ eine deutliche Signifikanz.



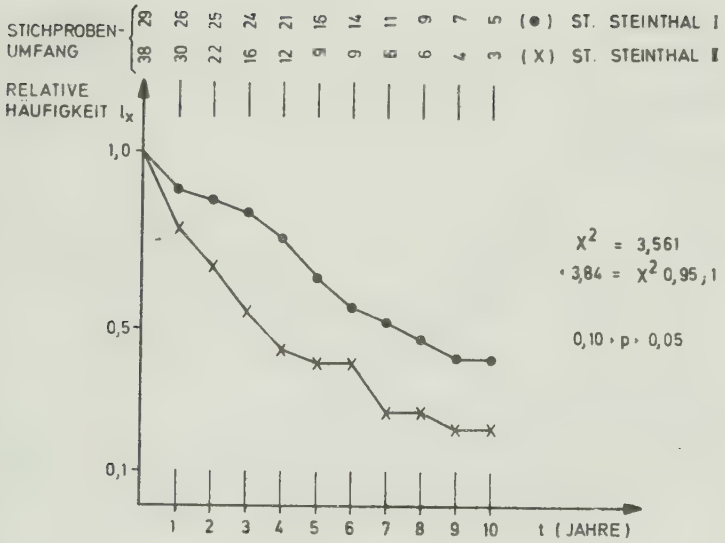
Darstellung 15: Überlebensrate der nicht bestrahlten Patienten ohne Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium STEINTHAL I und II

Ergebnis: Der χ^2-Test ist mit $\hat{\chi}^2$ = 10,826 signifikant.



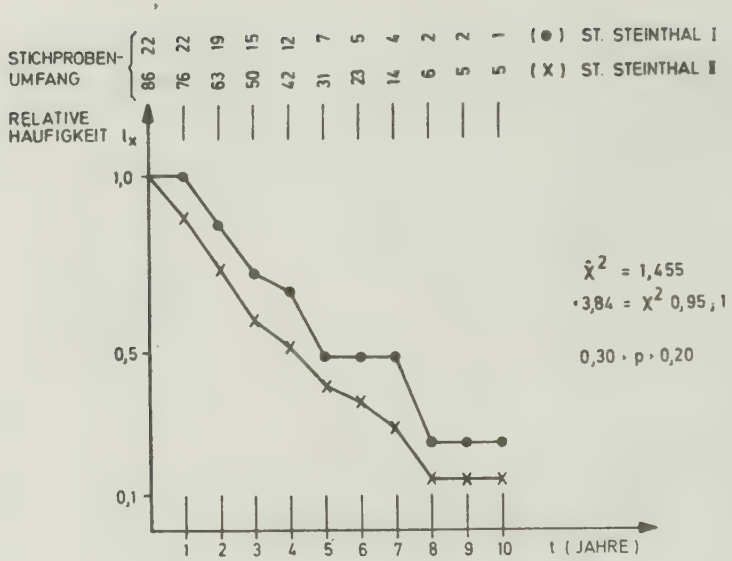
Darstellung 16: Überlebensrate der bestrahlten Patienten ohne Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium STEINTHAL I und II

Ergebnis: Der χ^2-Test ist mit $\hat{\chi}^2$ = 11,134 signifikant.



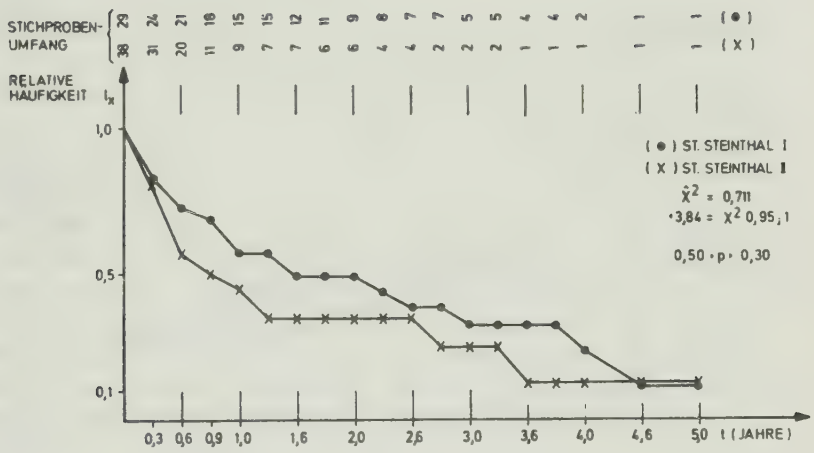
Darstellung 17: Überlebensrate der nicht bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium STEINTHAL I und II

Ergebnis: Dem χ^2-Test entsprechend ist mit $\hat{\chi}^2 = 3{,}561$ zwar der Nachweis eines signifikanten Unterschiedes nicht erbracht, jedoch läßt der relativ hohe ^{2}-Wert vermuten, daß sich ein Unterschied mit einem größeren Stichprobenumfang nachweisen läßt.



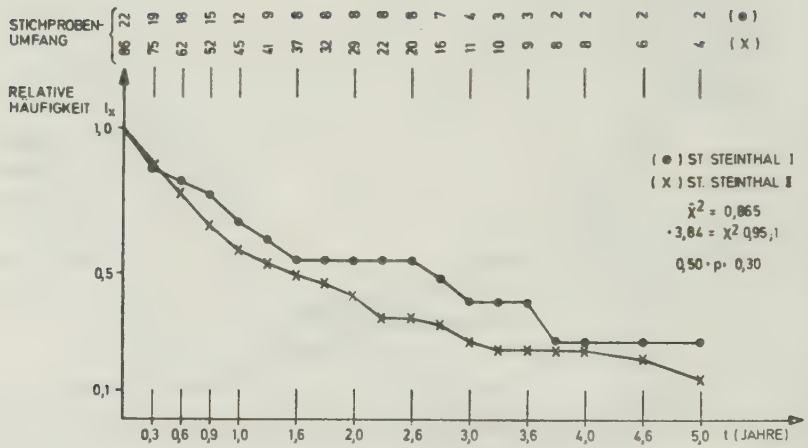
Darstellung 18: Überlebensrate der bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium STEINTHAL I und II

Ergebnis: Der χ^2-Test ist mit $\hat{\chi}^2$ = 1,455 nicht signifikant.



Darstellung 19: Überlebensrate der nicht bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium STEINTHAL I und II - gerechnet vom 1. Rezidiv bzw. der 1. Metastase bis zum Todesdatum oder der letzten Kontrolle

Ergebnis: Der χ^2-Test ist mit $\hat{\chi}^2$ = 0,711 nicht signifikant.



Darstellung 20: Überlebensrate der bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium STEINTHAL I und II - gerechnet vom 1. Rezidiv bzw. der 1. Metastase bis zum Todesdatum oder der letzten Kontrolle

Ergebnis: Der χ^2-Test ist mit $\hat{\chi}^2$ = 0,865 nicht signifikant.

Aus den in den Darstellungen 1 und 2 abgebildeten Ergebnissen läßt sich kein Unterschied zwischen den nicht bestrahlten und bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL I und II bezüglich der Überlebenszeit mit den vorhandenen Daten nachweisen. Die Ergebnisse lassen jedoch vermuten, daß sich bei einer etwas größeren Stichprobe eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeitkurve durch Bestrahlung nachweisen läßt. Dabei ist festzuhalten, daß die Kurven der bestrahlten wie auch der nur operierten Patienten jeweils einen für das Stadium weitgehend gleichgesetzten typischen Verlauf nehmen. Auch hat das Krankengut im Stadium STEINTHAL I einen deutlich höhergestellten und nur mäßig abgesenkten Kurvenverlauf sowohl bei den nicht bestrahlten wie auch bei den bestrahlten Fällen gegenüber dem Verlauf der Kurven im Stadium STEINTHAL II. Die aus diesem Kurvenverlauf entsprechenden Überlebenszeit nach 5 und nach 10 Jahren sind aus der Tabelle 38 ersichtlich.

Tabelle 38: 5 und 10-jährige Überlebenszeiten radikaloperierter Patienten mit und ohne Bestrahlungsbehandlung

	Zahl der Fälle	Überlebenszeit 5 Jahre	10 Jahre
Radikaloperation mit Bestrahlung			
STEINTHAL I	129	89,9 %	80,9 %
STEINTHAL II	156	59,5 %	37,8 %
Radikaloperation ohne Bestrahlung			
STEINTHAL I	134	84,3 %	71,6 %
STEINTHAL II	52	42,6 %	24,8 %

Die Feststellung einer deutlichen Effizienz der Bestrahlung unterstreicht auch das Ergebnis der Darstellung 3 und 4, in der die Überlebensraten der nicht bestrahlten und der bestrahlten Patienten ohne Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium STEINTHAL I und II festgehalten sind. Hier ergibt sich mit einer deutlichen Signifikanz eine beträchtliche Erhöhung der Lebenserwartung der bestrahlten Patienten, wie dies aus der Tabelle 39 zum Ausdruck kommt.

Tabelle 39: 5- und 10-jährige Überlebenszeiten radikaloperierter Patienten ohne Rezidiv und/oder bzw. Metastasen mit und ohne Bestrahlungsbehandlung

	Zahl der Fälle	Überlebenszeit 5 Jahre	10 Jahre
Radikaloperation mit Bestrahlung			
STEINTHAL I	107	97,9 %	93,0 %
STEINTHAL II	70	84,8 %	79,5 %
Radikaloperation ohne Bestrahlung			
STEINTHAL I	105	89,4 %	78,9 %
STEINTHAL II	14	50,0 %	41,7 %

Auffällig ist hierbei, daß die unterschiedliche Überlebensrate im Stadium STEINTHAL II noch ausgeprägter zur Darstellung kommt als im Stadium STEINTHAL I. Dies unterstreicht die Effizienz der Bestrahlung im Stadium STEINTHAL II, da im Stadium STEINTHAL I durch die anzunehmende Radikalität der Operation für eine zusätzliche Wirkung der Strahlenbehandlung kein oder kaum mehr ein Substrat gegeben ist.

Aus den Darstellungen 5 und 6, die die Überlebensraten der bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium I und II ausweisen, wie auch aus den Darstellungen 7 und 8, die das Krankengut - gerechnet vom ersten Rezidiv und/oder Metastasen bis zum Todesdatum oder der letzten Kontrolle - erfassen, ergibt sich jeweils eine weitgehende Angleichung des Kurvenverlaufes ohne Signifikanz. Allerdings ist auch hier jeweils in jedem Stadium meist der Kurvenverlauf der Überlebensrate der bestrahlten Patienten etwas günstiger als der nicht bestrahlten Patienten, lediglich in der Darstellung 5 trifft dies nicht zu. Hier überwiegt eine Verschlechterung der Überlebensrate, sofern die Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium STEINTHAL I einer Bestrahlung zugeführt wurden.
Beim Vergleich des in den graphischen Darstellungen erfaßten Krankengutes läßt sich zusammenfassend feststellen, daß die entsprechend dem Ergebnis aus der Darstellung 1 bis 4 zu erkennende Prävalenz der kombinierten Behandlung: Radikaloperation und Bestrahlung zugeführten Patienten mit Mammakarzinom im Stadium STEINTHAL I und II keine Geltung mehr hat, sobald trotz der kombinierten Behandlung ein Rezidiv und/oder Metastasen in der Folge hinzutreten.
Das Ergebnis der Darstellungen der Überlebensraten mit der Aufgliederung des Krankengutes je nach lateralem oder medialem Sitz des Tumors (Darstellung 9 bis 12) bestätigt die Prävalenz der kombinierten Behandlungsmethode: Radikaloperation und Bestrahlung sowohl im Stadium Steinthal I als auch II, sofern der Sitz des Tumors in den lateralen Quadranten der Mamma po[illegible]iert ist, obwohl statistische Signifikanz noch nicht nachweisbar ist (Darstellung 9 und 10).
Bei medialem Sitz des Tumors in der Mamma (Darstellung 11 und 12) ist dies sowohl im Stadium STEINTHAL I wie auch II nicht festzustellen, hier sind allerdins auch nur deutlich kleinere Fallzahlen zur Auswertung gegeben.

Welche große Bedeutung der Frühdiagnostik des Mammakarzinoms zukommt, ist aus den Darstellungen 13 und 14: Überlebensraten

der nicht bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL I und II und der bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL I und II zu ersehen.
Hier zeigen sich mit einer deutlichen Signifikanz beträchtliche, zum Teil auf das Doppelte erhöhte Lebenserwartungen der Patienten im Stadium STEINTHAL I gegenüber II. Dies hat sowohl Geltung für die bestrahlten wie auch nicht bestrahlten Patienten. Auch hier ist festzuhalten, daß sowohl im Stadium STEINTHAL I wie auch II der Kurvenverlauf des Krankengutes der bestrahlten Patienten in der Folge weniger abflacht und höhergestellt ist. Dies bestätigt den Kurvenverlauf in den Darstellungen 1 und 2.

Ein zusammenfassender Vergleich der Überlebensraten gemeinsam von Patienten des Stadium STEINTHAL I und II in nicht bestrahlte und bestrahlte Patienten (Darstellung 15 und 16) läßt bei den Patienten ohne Rezidiv und/oder Metastasen jeweils mit Signifikanz eine Prävalenz der kombinierten Behandlungsmethoden mit Radikaloperation und Bestrahlung mit einer deutlichen Höherstellung des Kurvenverlaufes und einer merklich geringeren Absenkung des Stadium STEINTHAL I erkennen. Auch ergeben sich hier erneut sowohl im Stadium STEINTHAL I wie auch STEINTHAL II merklich höhergestellte Überlebensraten bei den bestrahlten Patienten, was wiederum für eine Prävalenz der kombiniert mit Radikaloperation und Bestrahlung behandelten Patienten spricht.

Die Darstellung 17 und 18 mit der Überlebensrate der nicht bestrahlten und der bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium STEINTHAL I und II zeigen einen deutlich abgesetzten Kurvenverlauf zwischen den Stadien, der bei den nicht bestrahlten Patienten sich ausgeprägter darstellt als bei den bestrahlten. Die Verlaufskurven in beiden Darstellungen lassen jedoch einheitlich eine deutliche Tendenz zur Absenkung mit zunehmender Verlaufskontrolle erkennen und verlaufen weitgehend parallel.

Die Darstellungen 19 und 20: Überlebensrate der nicht bestrahl-

ten und bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium STEINTHAL I und II - gerechnet vom ersten Rezidiv und/oder Metastasen bis zum Todesdatum oder der letzten Kontrolle - zeigen wie schon die Darstellungen 7 und 8 weitgehend identische Kurven, wobei jetzt jeweils die Kurven des Stadium STEINTHAL I gegenüber II sowohl bei den nicht bestrahlten als auch bei den bestrahlten Fällen einen etwas günstigeren Verlauf ohne Signifikanz aufzeigen.

4.8 Rezidiv- und Metastasenhäufigkeit

Die Aufgliederung des Krankengutes nach der Häufigkeit von Rezidiven und/oder Metastasen ist bei den nicht bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL I aus Tabelle 40, bei den nicht bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL II aus Tabelle 41, bei den bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL I aus Tabelle 42, bei den bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL II aus Tabelle 43 zu ersehen.
Die Berechnung der Häufigkeit von Rezidiven und/oder Metastasen mit "Actuarial"-Methode ist für die nicht bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL I aus Tabelle 44 ersichtlich, für die nicht bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL II aus Tabelle 45, für die bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL I aus Tabelle 46 und für die bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL II aus Tabelle 47.
Für die folgenden Tabellen gilt: Bei den Tabelleneintragungen handelt es sich jeweils um die absolute Häufigkeit von aufgetretenen Rezidiven und/oder Metastasen bis zum Ende des in der Zeile angegebenen Zeitpunktes. In Klammern sind jeweils die zugehörigen Prozentzahlen angegeben.

Tabelle 40 :

Rezidiv- und/oder Metastasenhäufigkeit bei den nicht bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal I

Zeitraum (Jahre)	Pat. zahl	Lokalrezidive	Lymphknotenmetastasen				Fernmetastasen				
			axillär	supraclav.	mediast.	Lkmeta insges.	Knochen	Lunge	Leber	Lymphang.	Fernmeta insges.
0-1	134	3(2,2)			1(0,7)	1(0,7)	2(1,5)	1(0,7)	2(1,5)		5(3,7)
1-2	133	4(3,0)									
2-3	132		1(0,8)			2(1,5)	4(3,0)				7(5,3)
3-4	129	5(3,9)	2(1,6)	1(0,8)	2(1,6)	5(3,9)	8(6,2)	2(1,6)			12(9,3)
4-5	124	8(6,5)					10(8,1)	3(2,4)			15(12,1)
5-6	117										
6-7	111	9(8,1)	4(3,6)	2(1,8)		8(7,2)					
7-8	105							4(3,6)			16(14,4)
8-9	99								3(2,9)		17(16,2)
9-10	96									1(1,0)	18(18,2)
								5(5,2)			19(19,8)
später		10		3		9	11		4		21

Tabelle 41:

Rezidiv- und/oder Metastasenhäufigkeit bei den nicht bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal II

Zeitraum (Jahre)	Pat.zahl	Lokalrezidive	Lymphknotenmetastasen				Fernmetastasen						
			axillär	supracl.	mediast.	Lkmeta insges.	Knochen	Lunge	Leber	Hirn	Pleuritis carc.	Hautmeta	Fernmeta insges.
0-1	52	7(13,5)	3(5,8)	3(5,8)	1(1,9)	7(13,5)	3(5,8)	1(1,9)	1(1,9)	1(1,9)		1(1,9)	7(13,5)
1-2	51	11(21,6)	4(7,8)	5(9,8)		10(19,6)	5(9,8)		2(3,9)		1(2,0)		11(21,6)
2-3	48	13(27,1)	5(10,4)			11(22,9)		2(4,2)					12(25,0)
3-4	47	15(31,9)	6(12,8)	6(12,8)		13(27,7)	7(14,9)	3(6,4)					16(34,0)
4-5	47	16(34,0)											
5-6	45						9(20,0)						18(40,0)
6-7	45	17(37,8)											
7-8	45			7(15,6)		14(31,1)							
8-9	43	18(41,9)											
9-10	42												
später				8		15		4					19

Tabelle 42 :

Rezidiv- und/oder Metastasenhäufigkeit bei den bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal I

Zeitraum (Jahre)	Pat.zahl	Lokalrezidive	Lymphknotenmetastasen				Fernmetastasen				
			axillär	supracl.	mediast.	Lkmeta insges.	Knochen	Lunge	Leber	Lymphang.	Fernmeta insges.
0-1	129	1(0,8)									
1-2	129			1(0,8)		1(0,8)	2(1,6)	1(0,8)			3(2,3)
2-3	129	2(1,6)	1(0,8)			2(1,6)	7(5,4)				8(6,2)
3-4	122	4(3,3)			1(0,8)	3(2,5)	10(7,8)				11(8,5)
4-5	102		2(2,0)			4(3,9)		2(1,6)	1(0,8)		13(10,7)
5-6	82										
6-7	59						12(14,6)	1(1,2)			16(19,5)
7-8	49										
8-9	38										
9-10	34										
später		5									
							2				17

Tabelle 43 :

Rezidiv- und/oder Metastasenhäufigkeit bei den bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal II

Zeitraum (Jahre)	Pat.zahl	Lokalrezidive	Lymphknotenmetastasen					Fernmetastasen						
			axill.	supracl.	mediast.	cerv.	Lkmeta insges.	Knochen	Lunge	Leber	Lymph ang.	Hirn	Pleur. carc.	Hautmeta	Fernmeta insges.
0-1	156	6(3,8)	2(1,3)	3(1,9)	1(0,6)	1(0,6)	7(4,5)	14(9,0)	7(4,5)	2(1,3)	2(1,3)	2(1,3)			27(17,3)
1-2	154	11(7,1)	6(3,9)		2(1,3)	2(1,3)	13(8,4)	22(14,3)	10(6,5)	3(1,9)	3(1,9)		1(0,6)	1(0,6)	42(27,3)
2-3	151	12(7,9)	7(4,6)			4(2,6)	16(10,6)	26(17,2)	12(7,9)	4(2,6)	4(2,6)		2(1,3)		51(33,8)
3-4	140	15(10,7)		5(3,6)	3(2,1)		19(13,6)	30(21,4)	13(9,3)	6(4,3)					58(41,4)
4-5	126	17(13,5)			4(3,2)		20(15,9)			7(5,6)		3(2,4)			60(47,6)
5-6	111				6(5,4)		22(19,8)	33(29,7)			5(4,5)			2(1,8)	64(57,6)
6-7	102	18(17,6)						35(34,3)		8(7,8)			3(2,9)		69(67,6)
7-8	96														
8-9	93		8(8,6)				23(24,7)								
9-10	89							36(40,4)							70(78,6)
später		19						38							72

Tabelle 44 : Berechnung der Rezidiv- und/oder Metastasenhäufigkeitsrate für die nicht bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal I

Intervall in Jahren	Rezidiv bzw. Metastasen: nur Lokalrez.	nur Lk-meta	nur Fernmeta	mehr als ein Metabefall	insges.	lebend ausgeschieden ohne Rez. und/oder Meta	verstorben ausgeschieden ohne Rez. und/oder Meta	Gesamtzahl ohne Rez. und/oder Meta zu Beginn des Intervalls	Personen-Jahre	Wahrscheinlichkeit, dass im Intervall ein Rez. und/oder Meta auftritt	Rez. und/oder Metafreiheitsrate in %	Rez. und/oder Metahäufigkeitsrate in %
0- 1	1		3	3	7		1	134	133,5	0,052	100 %	0 %
1- 2	1				1		1	126	125,5	0,008	94,8 %	5,2 %
2- 3			1	1	2	1	2	124	122,5	0,016	94,0 %	6,0 %
3- 4			3	3	6	1	4	119	116,5	0,051	92,5 %	7,5 %
4- 5	2		2	1	5	4	3	108	104,5	0,048	87,8 %	12,2%
5- 6						3	3	96	93	0	83,6 %	16,4%
6- 7	1	1		1	3	3	3	90	87	0,035	83,6 %	16,4%
7- 8			1		1	4	2	81	78	0,013	80,7 %	19,3%
8- 9						1	2	74	72,5	0	79,7 %	20,3%
9-10			1		1	1		71	70,5	0,014	79,7 %	20,3%
10-11											78,6 %	21,4%
später	1		1	1	3							
insges.	6	1	12	10	29							

Tabelle 45 : Berechnung der Rezidiv- und/oder Metastasenhäufigkeitsrate für die nicht bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal II

Intervall in Jahren	Rezidiv bzw. Metastasen: nur Lokalrez.	nur Lk-meta	nur Fern-meta	mehr als ein Metabefall	insges.	lebend ausgeschieden ohne Rez. und/oder Meta	verstorben ausgeschieden ohne Rez.und/oder Meta	Gesamtzahl ohne Rez. und/oder Meta zu Beginn des Intervalls	Personen - Jahre	Wahrscheinlichkeit, dass im Intervall ein Rez. und/oder Meta auftritt	Rez. und/oder Metafreiheitsrate in %	Rez. und/oder Metahäufigkeitsrate in %
0- 1	3	3	5	5	16		1	52	51,5	0,311	100 %	0 %
1- 2	1	1	2	4	8		3	35	33,5	0,239	68,9%	31,1 %
2- 3		1	1		2		1	24	23,5	0,085	52,4%	47,6 %
3- 4			2	3	5			21	21	0,238	47,9%	52,1 %
4- 5				1	1		2	16	15	0,067	36,5%	63,5 %
5- 6			1		1			13	13	0,078	34,1%	68,6 %
6- 7	1				1			12	12	0,083	31,4%	68,6 %
7- 8		1			1	2		11	11	0,091	28,8%	71,2 %
8- 9	1				1		1	8	7,5	0,133	26,2%	73,8 %
9-10								6	6	0	22,7%	77,3 %
10-11											22,7%	77,3 %
später		1	1		2							
insges.	6	7	12	13	38							

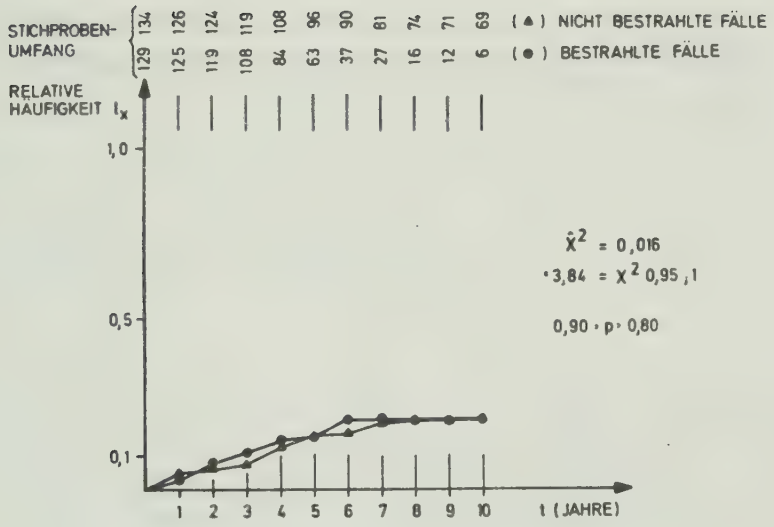
Tabelle 46:

Berechnung der Rezidiv- und/oder Metastasenhäufigkeitsrate
für die bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal I

Intervall in Jahren	Rezidiv bzw. Metastasen: nur Lokalrez.	nur Lk meta	nur Fernmeta	mehr als ein Metabefall	insges.	lebend ausgeschieden ohne Rez. und/oder Meta	verstorben ausgeschieden ohne Rez. und/oder Meta	Gesamtzahl ohne Rez. und/oder Meta zu Beginn des Intervalls	Personen - Jahre	Wahrscheinlichkeit, dass im Intervall ein Rez. und/oder Meta auftritt	Rez. und/oder Metafreiheitsrate in %	Rez. und/oder Metahäufigkeitsrate in %
0- 1	1		3		4			129	129	0,031	100 %	0 %
1- 2		1	5		6			125	125	0,048	96,9 %	3,1 %
2- 3		1	2	1	4	7		119	115,5	0,035	92,2 %	7,8 %
3- 4	1	1	1	1	4	19	1	108	98	0,041	89,0 %	11,0 %
4- 5				1	1	19	1	84	74	0,014	85,4 %	14,6 %
5- 6			3		3	23		63	51,5	0,058	84,2 %	15,8 %
6- 7						10		37	32	0	79,3 %	20,7 %
7- 8						11		27	21,5	0	79,3 %	20,7 %
8- 9						3	1	16	14	0	79,3 %	20,7 %
9-10						6		12	9	0	79,3 %	20,7 %
10-11											79,3 %	20,7 %
später												
insges.	2		14	3	22							

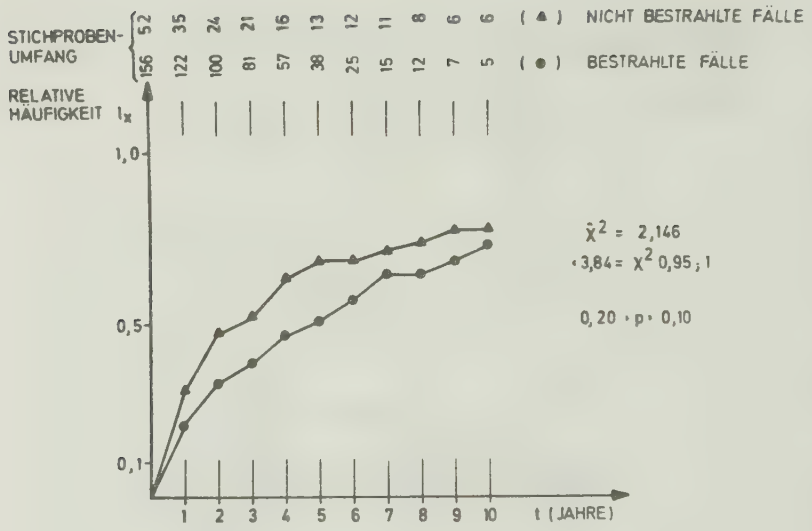
Tabelle 47 : Berechnung der Rezidiv- und/oder Metastasenhäufigkeitsrate für die bestrahlten Patienten im Stadium Steinthal II

Intervall in Jahren	Rezidiv bzw. Metastasen nur Lokalrez.	nur Lk meta	nur Fernmeta	mehr als ein Metabefall	insges.	lebend ausgeschieden ohne Rez. und/oder Meta	verstorben ausgeschieden ohne Rez. und/oder Meta	Gesamtzahl ohne Rez. und/oder Meta zu Beginn des Intervalls	Personen - Jahre	Wahrscheinlichkeit, dass im Intervall ein Rez. und/oder Meta auftritt	Rez. und/oder Metafreiheitsrate in %	Rez. und/oder Metahäufigkeitsrate in %
0- 1	1		20	11	32	1	1	156	155	0,206	100 %	0 %
1- 2	1		10	8	19		3	122	120,5	0,158	79,4 %	20,6 %
2- 3	1		4	3	8	9	2	100	94,5	0,085	66,9 %	33,1 %
3- 4	3	1	5	1	10	11	3	81	74	0,135	61,2 %	38,8 %
4- 5		1	2	1	4	14	1	57	49,5	0,081	52,9 %	47,1 %
5- 6		1	2	1	4	7	2	38	33,5	0,119	48,6 %	51,4 %
6- 7			3	1	4	6		25	22	0,182	42,8 %	57,2 %
7- 8						3		15	13,5	0	35,0 %	65,0 %
8- 9		1			1	4		12	10	0,100	35,0 %	65,0 %
9-10			1		1	1		7	6,5	0,154	31,5 %	68,5 %
10-11											26,7 %	73,3 %
später	1		2		3							
insges.	7	4	49	26	86							



Darstellung 21: Rezidiv und/oder Metastasenhäufigkeitsrate der nicht bestrahlten und bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL I

Ergebnis: Der χ^2-Test zeigt mit $\hat{\chi}^2$ = 0,016 keine Signifikanz.



Darstellung 22: Rezidiv und/oder Metastasenhäufigkeitsrate der nicht bestrahlten und bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL II

Ergebnis: Der χ^2-Test zeigt mit $\hat{\chi}^2$ = 2,146 keine Signifikanz.

Die graphische Darstellung der Häufigkeitsrate von Rezidiven und/oder Metastasen der nicht bestrahlten und bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL I zeigt einen weitgehend identischen Kurvenverlauf, der mit $\hat{\chi}^2$=0,016 keinerlei Signifikanz aufweist. Die graphische Darstellung der Häufigkeitsrate von Rezidiven und/oder Metastasen der nicht bestrahlten und bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL II zeigt einen Kurvenverlauf, der mit $\hat{\chi}^2$=2,146 eine zwar geringere, aber nicht signifikante Häufigkeitsrate von Rezidiven und/oder Metastasen bei den bestrahlten Patienten erkennen läßt.

Um eine Durchsicht der Aufstellung über die Rezidiv- und Metastasenhäufigkeit in ihrer Differenzierung vornehmen zu können, bedarf es der Definition der Begriffe des lokalen Rezidivs, des regionalen Rezidivs und der Fernmetastasen. Nach BÄSSLER tritt das lokale Rezidiv, in den Operationsnarben, in der Haut und in der Thoraxwand lokalisiert, am häufigsten nach einem zeitlichen Intervall von 1 bis 2 Jahren nach der Operation auf. Dieses Rezidivgebiet wird von BÄSSLER medial vom Sternum, cranial von der Klavikula und lateral durch die Medioklavikularlinie umgrenzt angegeben. Hiervon ausdrücklich ausgeschlossen ist die Supraklavikularregion.
Die Lokalisation des regionalen Rezidivs ist charakterisiert durch die lymphogene Metastasierung und erfaßt vorwiegend die Axilla, den supraklavikulären und parasternalen Bereich.
Fernmetastasen sind dadurch charakterisiert, daß sie erst in späteren Phasen des Geschwulstleidens auftreten und durch eine hämatogene Absiedelung des Tumors entstehen. Ausmaß, Formen und Varianten der Metastasierung des Karzinoms im Einzelfall wie auch die Phasen der Ausbreitung und die Gesetzmäßigkeiten der hämatogenen Generalisation zeigen nach BÄSSLER nur die pathologisch-anatomischen Untersuchungen auf.
Die Differenzierung des Krankengutes nach der Rezidiv- und Metastasenhäufigkeit ergibt, soweit Zahlen über eine Beobachtung von 5 Jahren überhaupt vorliegen, jeweils einen kleineren Anteil der Patientenzahl im bestrahlten Krankengut.

Ein Vergleich durch χ^2-Tests läßt sich jedoch wegen der geringen Besetzungszahlen, die durch die Aufteilung in die Untergruppen entstanden sind, nicht durchführen. Alle im folgenden gemachten Aussagen haben deshalb rein deskriptiven Charakter.

Im einzelnen ist folgendes festzuhalten:

Im Stadium STEINTHAL I läßt sich bei den Lokalrezidiven mit 3,9 % der nur Operierten gegenüber 3,3 % der bestrahlten Patienten bei einer vergleichbaren Beobachtungszeit von 4 Jahren nur eine geringgradige Differenz erkennen. Hautmetastasen traten im Stadium STEINTHAL I sowohl bei den nur Operierten als auch bei den bestrahlten Patienten nicht auf.
Bei den Lymphknotenmetastasen insgesamt läßt sich mit 3,9 % nach 4 vergleichbaren Jahren sowohl bei den Operierten als auch bei den bestrahlten Patienten ein identisches Ergebnis im Stadium STEINTHAL I feststellen.
Im Hinblick auf die Fernmetastasen stehen nach 4 vergleichbaren Jahren 9,3 % der nur Operierten, im Stadium STEINTHAL I 10,7 % der Bestrahlten gegenüber.

Im vergleichbaren 5-jährigen Beobachtungszeitraum der Patienten mit Stadium STEINTHAL II ist eine deutliche Dominanz des Anteils der Rezidiv- und/oder Metastasenhäufigkeit der nicht bestrahlten Patienten gegeben.
Beim Lokalrezidiv steht ein Anteil von 34 % der nur Operierten dem von 13,5 % der Bestrahlten gegenüber. Entsprechend machen die nur operierten Patienten mit Lymphknotenmetastasen insgesamt im Stadium STEINTHAL II mehr als 27,7 % und die bestrahlten Patienten im selben Stadium 15,9 % aus.
Eine Aufgliederung der Patienten im Stadium STEINTHAL II mit axillärem Lymphknotenbefall ergibt nach 3 vergleichbaren Jahren bei nur Operierten 10,4 %, bei Bestrahlten 4,6 %, bei supraklavikulärem Befall der Lymphknoten nach 4 vergleichbaren Jahren bei nur Operierten 12,8 %, bei Bestrahlten 3,6 %.
Bei den Fernmetastasen insgesamt wie auch im Detail ist eine Dominanz des Anteils der bestrahlten Patienten im Stadium STEIN-

THAL II nach 4 vergleichbaren Jahren gegeben. Sie beträgt 41,4% gegenüber 34,0 % der nur Operierten.
Eine entsprechende Differenzierung des Lymphknotenbefalls und der Fernmetastasen bei dem Patientengut im Stadium STEINTHAL I ist wegen der hier gegebenen kleinen Zahl wenig sinnvoll.
Das Krankengut im Stadium STEINTHAL II läßt weiterhin sowohl bei den nur Operierten als auch den Bestrahlten das Auftreten des Lokalrezidivs innerhalb der ersten 3 Jahre mit deutlich größerer Zahl in Erscheinung treten als in den folgenden Jahren. Im Stadium STEINTHAL I läßt sich diese Feststellung höchstwahrscheinlich bedingt durch die kleineren Fallzahlen nicht treffen.

Bei der Gegenüberstellung der Vergleichszahlen der Fälle mit Metastasen, insbesondere mit Fernmetastasierung, ist ausdrücklich darauf hinzuweisen, daß bei Durchsicht der Unterlagen wie der Krankenblätter bzw. der uns zur Verfügung gestellten Informationen die nachgehende Fürsorge der operierten und bestrahlten Patienten im letzten Dezenium viel intensiver und sorgfältiger gehandhabt wurde als in den Jahren zuvor.
Das läßt den Schluß zu, daß im vorangegangenen Beobachtungszeitraum das Stadium der Metastasierung wegen unzureichender ärztlicher Erfassung bzw. unzugänglicher Information nicht oder nicht ausreichend in die Beobachtung einbezogen wurde. Dies könnte eine Erklärung sein für die Diskrepanz, die sich bei der Beobachtung der Überlebensraten besonders im Stadium STEINTHAL II ergibt, bei der jeweils die bestrahlten Fälle gegenüber den nur Operierten eine längere Überlebenszeit aufweisen, bei der Erfassung der Fernmetastasierung sich jedoch ein größerer Anteil von Fallzahlen bei den Bestrahlten gegenüber den nur Operierten besonders im Stadium STEINTHAL II erkennen läßt.

Die Aufteilung der Patienten nach der genauen Lokalisation der Lokalrezidive ergab:

a) Auftreten der 10 Lokalrezidive bei den nicht bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL I (134 Pat.)
   1. im Bereich der alten Op-narbe: 9 Fälle
      davon 6 im Bereich der Narbe

1 im caudalen Bereich des Op-feldes
1 im mittleren und unteren Bereich des Op-feldes
1 präaxillär zwischen Achsel und Op-narbe

2. an der Knorpelknochengrenze der 5. Rippe: 1 Fall

b) Auftreten der 5 Lokalrezidive bei den bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL I (129 Pat.)
1. im Bereich der alten Op-narbe: 4 Fälle
2. über dem mittleren Sternum: 1 Fall

c) Auftreten der 18 Lokalrezidive bei den nicht bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL II (52 Pat.)
1. im Bereich der alten Op-narbe: 14 Fälle
2. im Bereich der gesamten Thoraxwand: 2 Fälle
3. am Vorderrand der Axilla: 1 Fall
4. über dem Sternum: 1 Fall

d) Auftreten der 19 Lokalrezidive bei den bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL II (156 Pat.)
1. im Bereich der alten Op-narbe: 12 Fälle
2. im Bereich der Thoraxwand: 6 Fälle
3. im Bereich der 3. ventralen Rippe: 1 Fall

Die Aufteilung der Patienten mit einer genauen Lokalisation der Hautmetastasen als Fernmetastasen ergab:

a) Auftreten der 1 Hautmetastase bei den nicht bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL II
genaue Lokalisation nicht näher bezeichnet

b) Auftreten der 4 Hautmetastasen bei den bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL II
1. 2 Hautmetastasen ohne Angabe der genauen Lokalisation
2. 1 Hautmetastase in der Supraklavikulargrube
3. 1 Hautmetastase am Unterkiefer

5. Diskussion

Bei der Diskussion über die Wertigkeit der postoperativen Strahlentherapie nach Mammakarzinom aufgrund der wichtigsten Veröffentlichungen in der Literatur stößt man zunächst auf eine nach dem zweiten Weltkrieg einsetzende Umkehr in der Auffassung über die bis dahin zunehmend geforderte operative Radikalität der Behandlungsverfahren des Mammakarzinoms.
Vorwiegend MC WHIRTER hatte diese durch seine 1955 vorgelegten Ergebnisse der Überlebenszeit von Mammakarzinompatientinnen, die einer einfachen Mastektomie mit postoperativer Bestrahlung zugeführt wurden, ausgelöst.

Gleichlaufend mit einer kritischen Abwägung der in der Radikalität geeignet erscheinenden Operationsverfahren, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, wurde auch das postoperative Zusatzverfahren, die Strahlentherapie, in ihrer Anwendungsbreite, aber auch in ihrer Wirksamkeit schlechthin, in Frage gestellt. So lehnt ZENKER et al. (1976) eine grundsätzliche Nachbestrahlung nach radikaler Mastektomie ab, da die 5- und 10-Jahresüberlebensraten durch die routinemäßige Nachbestrahlung nach radikaler Mastektomie nicht verbessert wurden und nur eine Verringerung der Rezidivhäufigkeit im Operationsgebiet festzustellen war (PATERSON et al., 1959; BUTCHER et al., 1964; EASSON, 1968; FORREST, 1969; DONAGAN, 1972; FISHER et al., 1975).
Zuvor hatte STJERNSWÄRD (1974) in einer Vergleichsstudie über ein von ihm bearbeitetes Kollektiv von mehr als 3400 Patientinnen auf eine 5 Jahre nach Behandlungsbeginn bis zu 10 % schlechtere Prognose der postoperativ bestrahlten Patientinnen im Vergleich zu den nicht bestrahlten Patientinnen hingewiesen. Die von ihm festgestellte abnehmende Überlebensrate durch Strahlentherapie wird von ihm als statistisch signifikant bezeichnet. Das von ihm in diese Studie einbezogene Krankengut umfaßt Patientinnen, die unterschiedlichen operativen Maßnahmen unterzogen wurden und zwar der einfachen Mastektomie, der radikalen Mastektomie nach ROTTER-HALSTED oder der supraradikalen

Mastektomie nach DAHL-IVERSEN. Auch im Vergleich der postoperativen Bestrahlung ergab sich kein einheitliches Vorgehen. So wurden Patientinnen zueinander in Vergleich gesetzt, die teils nach der Hochvolttherapie, teils nach der Orthovolttechnik bestrahlt worden waren. Auch in der Methode der Strahlenanwendung wie der Höhe der applizierten Dosis, der Fraktionierung und der Wahl der Felder im lokalen und regionären Bereich gab es deutliche Unterschiede. Auch ist im Gesamtkrankengut der mehr als 3400 Patientinnen die Zahl der präoperativ vorbestrahlten Patientinnen einer Berliner Studie (WIDOW, 1973) enthalten, die in der Folge allerdings keine weitere Berücksichtigung mehr fand.

Das von STJERNSWÄRD aufgeführte Kollektiv umfaßt im einzelnen folgende randomisierte Studien:

1. die Manchester-Studie "Q" (PATERSON, 1959/1962; EASSON, 1968)
   Von 720 Patientinnen wurden 327 Patientinnen nach radikaler Mastektomie einer Strahlenbehandlung mit 250 kV, 1,5 mm Cu HVL in 3 Wochen mit 3500 - 4000 R zugeführt. Bei diesen nach der sog. "Quadrat"-Technik ("Q") bestrahlten Patientinnen sind zwar die Thoraxwand und die Axilla, aber nicht die Supraklavikula- und Mammaria-Internaregion in den Bestrahlungsbereich einbezogen worden.

2. die Manchester-Studie "P"
   Von 741 Patientinnen wurden nach radikaler Mastektomie 382 Patientinnen einer Strahlenbehandlung mit 250 kV, 1,5 mm Cu HVL in 3 Wochen mit 4250 R zugeführt. Bei diesen nach der sog. "peripheren"-Technik ("P") bestrahlten Patientinnen wurden die Axilla, die Supraklavikularegion und der Mammaria-Internabereich, aber nicht die Thoraxwand selbst bestrahlt.

3. die Koppenhagen-Studie (KAAE/JOHANSEN, 1968)
   Von 425 Patientinnen, von denen zuvor alle Patientinnen, die eine Operation verweigerten und die inoperabel waren, abgetrennt wurden, wurden 219 nach einfacher Mastektomie (MC WHIRTER) mit konventioneller Röntgenbestrahlung mit 3,0 - 3,5 mm Cu HVL und mit 4300 - 4500 rd in 3 Wochen bestrahlt. Sie

wurden 200 Patientinnen gegenübergestellt, bei denen eine supraradikale Mastektomie nach DAHL-IVERSEN durchgeführt wurde.

4. die Edingburgh-Studie (BRUCE, 1971)
Von 498 Patientinnen wurden 242 Patientinnen nach einfacher Mastektomie einer Strahlenbehandlung mit 2 MeV, 4250 rd in 10 Fraktionen über 4 Wochen auf die Axilla und die Supraklavikularegion und mit 4500 rd in gleicher Weise auf die Thoraxwand zugeführt. Sie wurden Patientinnen gegenübergestellt, die sich nur einer radikalen Mastektomie unterzogen hatten.
Abgetrennt von diesen 498 Patientinnen im Stadium I, II und III wurden zuvor diejenigen im Stadium III, die Hautkomplikationen weit vom Tumor, Ulcerationen größer als 3 cm, Orangenhaut weit vom Tumor, Thoraxwandfixation, verbackene Lymphknoten, gleichzeitige supra- und infraklavikuläre Lymphknoten mit Armödem oder Fernmetastasen aufwiesen. Auch wurden nur Patientinnen berücksichtigt, die sich einer Ovarektomie oder einer Röntgenmenolyse unterzogen hatten.

5. die NSADP-Studie (FISHER und Mitarbeiter, 1970)
Von 1882 Patientinnen aus 25 Medizinischen Zentren der USA wurden 470 Patientinnen nach der radikalen Mastektomie nach HALSTED einer Strahlenbehandlung von 3500 R in 3 Wochen bis 4500 R in 5 Wochen zugeführt, wobei 75 % der Patientinnen mit der Hochvolttherapie und 25 % mit der Orthovolttechnik behandelt wurden.
Bestrahlt wurde nur die Spitze der Axilla, die Supraklavikularegion und der Mammaria-Internabereich. Die Thoraxwand und die übrige Axilla wurden nicht bestrahlt.
Sie wurden 317 Patientinnen gegenübergestellt, die nur nach der radikalen Mastektomie nach HALSTED operiert worden waren. Alternativ hierzu erfolgte auch eine Chemotherapie bzw. eine Behandlung mit Placebos.

6. die Berliner-Studie (WIDOW, 1973)

Die hier aufgeführten, einer präoperativen Bestrahlung zugeführten Patientinnen wurden vom Autor außer Betracht gelassen.

Aufgrund dieser Ergebnisse erhob STJERNSWÄRD die Forderung, die routinemäßige prophylaktische Bestrahlung in Frage zu stellen. STJERNSWÄRD sah eine Erklärung dieser Feststellung in einer monatelang nachzuweisenden Lymphopenie mit einer dadurch ausgelösten Schädigung des Immunsystems und einer dadurch bedingten verminderten Abwehr gegen restierende Tumorzellen.
Auf diese These der Immundepression hatten auch BUTCHER et al. (1964) sowie KAAE/JOHANSEN (1968) hingewiesen. Auch PATERSON (1962) und EASSON (1968) sowie FISHER et al. (1970) haben sich dieser Frage in diesem Sinne zugewandt.
Veranlassung zu dieser Folgerung ergab die Feststellung, daß bei bestrahlten Patientinnen häufiger Fernmetastasen nachzuweisen waren. Nach MEYER (1970, 1972) wird ein Absinken der Zahl der peripheren Lymphozyten als Folge der postoperativen Strahlenbehandlung durch einen persistierenden zellgebundenen Immundefekt ausgelöst. Durch Schädigung der thymusabhängigen T-Lymphozyten soll eine Verschiebung im Verhältnis zu den B-Lymphozyten zu Gunsten der letzteren erfolgen. Damit würden die zellgebundenen Immunreaktionen durch die Abnahme der T-Lymphozyten gemindert, andererseits aber durch die relativ vermehrten B-Lymphozyten infolge Bildung von blockierenden Antikörpern das Wachstum des Tumors angeregt (STJERNSWÄRD et al., 1972). Dies wird damit erklärt, daß die Strahlentherapie des Mammakarzinoms das Knochenmark im Sternum, der Wirbelsäule und der Rippen sowie das strömende Blut der herznahen Gefäße unmittelbar oder mittelbar in den Wirkungsbereich der Strahlenbehandlung einbezieht (BÄSSLER, 1978).

Diesen der Strahlentherapie und ihren Folgewirkungen gegenüber kritischen Darlegungen, die Zweifel an der Zweckmäßigkeit der postoperativen Strahlentherapie beim Mammakarzinom aufkommen ließen, haben LEVITT und Mitarbeiter (1977) nach eingehender Nachprüfung der STJERNSWÄRD'SCHEN Unterlagen unter Auswertung

mit statistischen Methoden entschieden widersprochen. Zusammenfassend war als Ergebnis ihrer Untersuchungen zu entnehmen:

1. Ein statistisch signifikanter Beweis für die Beeinflussung der Überlebensrate durch Bestrahlung der Thoraxwand und des regionären Lymphabflußgebietes nach einer radikalen Mastektomie ist nicht erkennbar.
2. Statistisch signifikant ist der Beweis, daß die postoperative Bestrahlung der Thoraxwand und des Lymphabflußgebietes zu einer Verringerung der lokoregionären Rezidive führt.
3. Ferner ist bewiesen, daß bei der Behandlung von Lokalrezidiven, sind sie einmal aufgetreten, nur in der Hälfte der Fälle ein Erfolg zu erwarten ist.
4. Es ist nachgewiesen, daß in der Behandlung des Mammakarzinoms die einfache Mastektomie mit Bestrahlung zu gleichen Erfolgen kommt wie die radikale Mastektomie allein.

LEVITT und Mitarbeiter sehen in diesen Ergebnissen eine Bestätigung ihrer Meinung, wonach die Bestrahlung ein nützliches Zusatzverfahren in der Behandlung des Mammakarzinoms bleibt und Verwendung finden sollte, wann und wo eine Indikation hierzu gegeben ist.
Gleichzeitig erklären sie, daß der Irrtum der aus den STJERNSWÄRD'SCHEN Untersuchungen sich ergebenen Folgerungen aus einer falschen statistischen Auswertung resultiert und somit das Postulat eines schädlichen Effektes der postoperativen Strahlenbehandlung nicht zu halten ist.

Um eine Wertung der postoperativen Bestrahlung des Mammakarzinoms vorzunehmen, muß daher eine sich auf gesicherte Daten stützende Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen. Dabei sind insbesondere folgende Punkte von Wichtigkeit:

a) Welche Bestrahlungsfolgen sind bei einer Bestrahlung von Thoraxwand und regionären Lymphabflußwegen bei einer ausreichenden Dosierung zu erwarten?
b) Können lokale und regionale Rezidive mit einer postoperativen Radiotherapie gesenkt werden?

c) Werden die Überlebensraten und Heilungsergebnisse durch die postoperative Radiotherapie verschlechtert oder verbessert?

Die postoperative Bestrahlung des Mammakarzinoms soll heute ausschließlich unter Megavolt-Bedingungen erfolgen.
Allerdings konnte auch bei Verwendung von Orthovolt-Techniken durch eine sorgfältige Bestrahlungsplanung und Dosierung der Anteil an Bestrahlungsfolgen relativ gering gehalten werden. So berichten KAMMERHUBER und Mitarbeiter (1973) über strahlenbedingte Veränderungen an Lunge und Pleura in 17 % der Fälle, wobei die Mehrzahl derselben rückbildungsfähig war. Bleibende Veränderungen wie Lungenfibrose mit Herabsetzung der Vitalkapazität konnte nur in 1,7 % der bestrahlten Patientinnen nachgewiesen werden. Lokalisatorisch war besonders die Lungenspitze der bestrahlten Seite beteiligt. Strahleninduzierte Schädigungen des Plexus brachialis sowie Osteoradionekrosen konnten nicht nachgewiesen werden. Jedoch werden die bei Verwendung von Orthovolt-Therapie zu erwartenden, leichten bis mittelschweren Dermatitiden beschrieben. Sie heilten mit teilweise verstärkten Pigmentierungen der Bestrahlungsfelder und Teleangiektasien aus. HEILMANN (1973) hat durch Rechner gestützte Messungen nachgewiesen, daß sich bei Verwendung von Kobalt 60 und ultraharten Röntgenstrahlen durch tangentiale Gegenfelder bei guter Schonung der Lunge eine gleichmäßige Durchstrahlung der Thoraxwand erreichen läßt. Er weist besonders auf die inhomogene Dosisverteilung bei konventioneller Röntgentiefentherapie hin. WÜRTHNER und SEEGER (1975) beschreiben eine Methode zur homogenen Bestrahlung der Mamma unter Megavoltbedingungen mit Hilfe opponierender Stehfelder unter Verwendung von Keilfiltern. WÖLLGENS und SCHOPKA (1974) sowie DIETZ und MEISER (1978) berichten über postoperative Bestrahlungsverfahren mit schnellen Elektronen. Nach Angaben von FRISCHBIER und SCHREER (1977) steht die Rate an Bestrahlungskomplikationen und Strahlenspätschäden in direktem Zusammenhang mit der Höhe der eingestrahlten Dosis.
Auch BÄSSLER (1978) zeigt auf, daß therapeutische Strahlenwirkungen auf das Karzinom nach histologischen Kriterien im bestrahlten Karzinom weder spezifisch noch gesetzmäßig zu erkennen

sind, sondern daß diese vielmehr von der applizierten Strahlendosis, vom Reifegrad des Tumors und der Auswirkung von Sekundärreaktionen auf das Karzinomgewebe abhängen.
Die in Kauf genommenen Bestrahlungsfolgen sind bei Verwendung von Megavolt-Techniken gering. Sie liegen für Lunge und Pleura bei ca. 5 - 6 % (FISCHER und Mitarbeiter, 1970; FRISCHBIER, 1970; ZWICKER und Mitarbeiter, 1972).

Von besonderer Bedeutung erweist sich nach Mammaamputation in Verbindung mit einer Strahlentherapie das Auftreten eines Lymphödems des Armes, das nach einer Literaturübersicht von GREGL et al. (1967) an über 5000 Fällen mit 39,2 %, nach BÄSSLER in 33 % nachzuweisen war. Nach radikaler Mastektomie wird das Auftreten des Armödems etwa in 10 % der Fälle häufiger gesehen als nach einfacher Mastektomie. TASKINEN (1972) berichtet, daß Lymphödeme des Armes bei postoperativer Bestrahlung nach konservativer Operation in 4 % der Fälle und nach radikaler Mastektomie in 25 % festzustellen waren. DELOUCHE (1972) berichtet von 0 % der Lymphödeme des Armes nach Applikation einer Herddosis von 6000 rd mit vorangegangener einfacher Mastektomie und stellt demgegenüber fest, daß nach radikaler Mastektomie in 44 % der Fälle ein Lymphödem auftrat.
Im übrigen schwanken die Beobachtungen über das Auftreten von Lymphödemen des Armes bei Mammakarzinom erheblich. So gibt DALAND (1950) 45 % für den Unterarm, 55 % für den Oberarm an, DEATON und BRADSHAW (1953) 50 %, TREVES (1957) 41 %.
BRITTON und NELSON (1962) stellen Schwankungen von 6,7 bis 62,5 % fest. Im zeitlichen Auftreten sieht KRIESSMANN et al. (1969) 70 % der Armödeme im 1. Jahr, nach GREGL et al. (1967) 40 % in den ersten 4 Monaten nach der Operation, 68 % nach 10 Monaten und 78 % nach 3 Jahren.
Auch stellen letztere eine positive Korrelation zwischen Ödemstärke und der Zahl der von Metastasen befallenen Lymphknoten fest.
Als für die Ausbildung des Lymphödems verantwortliche Faktoren werden vorwiegend angesehen:
1. die Folgen der Operation

2. die Nachbestrahlung.

Vergleicht man das geringe Risiko einer bleibenden Bestrahlungskomplikation bzw. Spätschadens mit dem Nutzen einer Verminderung der Rate an lokalen und regionalen Rezidiven, so ergibt sich folgendes Bild:
Das lokale Brustwandrezidiv kann durch eine postoperative Bestrahlung gesenkt werden. In einer Literaturzusammenstellung von ZWICKER und Mitarbeitern (1972) zeigt sich dieser Effekt in Abhängigkeit von Tumorgröße bzw. Ausdehnung und Befall der axillären Lymphknoten.
Über eine Verminderung der lokalen Rezidivhäufigkeit durch die Bestrahlung der Thoraxwand berichten STENDER und KUNITSCH (1968), ENDLAND und Mitarbeiter (1969) sowie SACK und SCHERER (1972). Über ähnliche Ergebnisse berichten KAAE und JOHANSEN (1969), HEINZE und FEIL (1970), HERNANDEZ-RICHTER und Mitarbeiter (1971), ZWICKER und Mitarbeiter (1972), KAMMERHUBER und Mitarbeiter (1973), WÖLLGENS und Mitarbeiter (1973), SCHULZ und SACK (1973), LUSKA (1973), BÜNEMANN (1973), WÖLLGENS und SCHOPKA (1974), SAUER und HÜNIG (1974), NORDMAN und Mitarbeiter (1977), VOUTILAINEN und NORDMAN (1977), KUTTIG (1977), HØST und BRENNHOVD (1977) sowie DIETZ und MEISER (1978).

Lokale Brustwandrezidive

ZWICKER (1972) gibt in einer Literaturübersicht für das Stadium STEINTHAL I keinen Unterschied der lokalen Brustwandrezidive bei bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten an, hingegen nimmt die Zahl der Brustwandrezidive bei Patienten im Stadium STEINTHAL II und III kontinuierlich zu, wenn keine postoperative Strahlenbehandlung erfolgte. Bei bestrahlten Patienten liegen die Häufigkeiten der lokalen Brustwandrezidive für die Stadien STEINTHAL I - III zwischen 10 und 13 %.
In einer Literaturzusammenstellung von DIETZ (1978) liegt die Prozentzahl von Lokalrezidivhäufigkeiten bei postoperativ bestrahlten Mammatumoren global zwischen 2,2 % und 13,8 %.
Auch NORDMAN (1977) beobachtet eine Zunahme der Lokalrezidive

an der Brustwand in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium: Bei operierten und bestrahlten Patienten stieg die Häufigkeitsrate von 5 % im Stadium I über 9 % im Stadium II bis 20 % im Stadium III an (klassifiziert nach TNM). SACK und SCHERER (1972) sehen keinen wesentlichen Unterschied von Thoraxwandrezidiven mit und ohne Bestrahlung nach Operation. Allerdings zeigt eine von ihnen angefertigte Literaturzusammenstellung doch einen geringen Vorteil der kombinierten Behandlung.
HEINZE und FEIL (1970) berichten in einer Literaturzusammenstellung über 10 - 19 % Lokalrezidive, wobei die von ihnen angegebenen Lokalrezidive im Operations- und Bestrahlungsgebiet einer Tangentialzange nur in 4,7 % der Fälle auftraten.
Die angegebenen Werte von WÖLLGENS und Mitarbeiter (1974) für Lokalrezidive an der Thoraxwand liegen zwischen 4,7 und 9,4 % für bestrahlte Patienten gegenüber 25,6 % für Patienten, deren Thoraxwand nicht bestrahlt wurde. Dabei ist hervorzuheben, daß in den sog. No-Stadien die Rezidivhäufigkeit an der Brustwand unter Verwendung einer Elektronenpendelbestrahlung 0 % betrug, während in der Gruppe der nicht postoperativ im Thoraxbereich bestrahlten Patienten 12,1 % Rezidive auftraten. Die Angaben von KAAE und JOHANSEN (1969) zeigen einen Vorteil der Brustwandbestrahlung in Bezug auf die Rezidivhäufigkeit.
Eine Literaturzusammenstellung von LUSKA (1973) zeigt ebenfalls den Vorteil einer postoperativen Bestrahlung. Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen Dosis und Therapieerfolg.
SCHULZ und SACK (1973) sehen keinen Vorteil der Brustwandbestrahlung nach radikaler Mastektomie in den Stadien I und II nach TNM.
Zu ähnlichen Beobachtungen kommt KUTTIG (1977).
VOUTILAINEN und NORDMAN (1977) berichten über eine signifikante Herabsetzung der Brustwandrezidive nach Radikaloperation und Bestrahlung. HØST und BRENNHOVD (1977) zeigen ebenfalls einen deutlichen Vorteil der postoperativen Strahlenbehandlung für die Stadien STEINTHAL I und II (s. Tabelle 48).

Tabelle 48: Lokalrezidive nach 4 Jahren

Stadium (STEINTHAL)	Radikaloperation und Bestrahlung	Radikaloperation ohne Bestrahlung
I	0,6 %	2,7 %
II	5,3 %	8,7 %

FORREST (1977) zeigt in einer von FASSON (1968) übernommenen Zusammenstellung den Vorteil der postoperativen Strahlenbehandlung für die klinischen Stadien I und II. Die Lokalrezidive nach 10 Jahren ergaben folgende Verteilung:

Tabelle 49: Lokalrezidive nach 10 Jahren

Klinisches Stadium	Radikaloperation und Bestrahlung	Radikaloperation ohne Bestrahlung
I	9,5 %	16,0 %
II	25,0 %	41,5 %

BRADY und Mitarbeiter (1977) zeigen in einer randomisierten Studie den Vorteil der Strahlenbehandlung nach radikaler Mastektomie.

Im eigenen Untersuchungsmaterial fand sich hinsichtlich der Lokalrezidivhäufigkeit folgende Verteilung: Nicht bestrahlte Patienten im Stadium STEINTHAL I nach 4 Jahren 3,9 %, bestrahlte Patienten in einer vergleichbaren Kontrollgruppe 3,3 %. Hier ergeben sich also keine oder nur geringgradige Differenzen zwischen dem bestrahlten und nicht bestrahlten Krankengut. Deutlicher sind die Unterschiede im vergleichbaren 5-jährigen Beobachtungszeitraum der Patienten im Stadium STEINTHAL II, wo ein Anteil von 34,0 % lokaler Brustwandrezidive bei nicht bestrahlten Patienten einem Anteil von 13,5 % bei bestrahlten Patienten gegenübersteht. Diese Ergebnisse decken sich mit den Angaben von

HEINZE und FEIL (1970), ZWICKER (1972), LUSKA (1973) WÖLLGENS (1974),NORDMAN (1977), VOUTILAINEN und NORDMAN (1977), HØST und BRENNHOVD (1977), FORREST (1977), BRADY (1977) sowie DIETZ (1978).
Es kann also mehrheitlich eine Senkung der lokalen Brustwandrezidive für das Stadium STEINTHAL II durch die postoperative Strahlentherapie festgestellt werden.

Regionale Lymphknotenmetastasen

KAAE und JOHANSEN (1969) sehen hinsichtlich axillärer Rezidive keinen Vorteil einer postoperativen Bestrahlung für das Stadium STEINTHAL I und II. Wahrscheinlich ist aber das Auftreten von regionalen Lymphknotenmetastasen von der eingestrahlten Dosis abhängig, wie LUSKA (1973) zeigt: Bei einer Dosiserhöhung von 3500 auf 5000 rd läßt sich die Rate der innerhalb eines Jahres aufgetretenen regionären Lymphknotenmetastasen von 2,1 % auf 0,8 % senken.
Die randomisierte Studie von HØST und BRENNHOVD (1977) zeigt einen deutlichen Vorteil der postoperativen Bestrahlung der Lymphabflußregionen. Im Stadium STEINTHAL I traten nach Radikaloperation alleine in 2, 7 % axilläre und supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen auf, durch eine zusätzliche postoperative Strahlenbehandlung ließ sich die Rate auf 1,8 % senken. Deutlicher kommt dies im Stadium STEINTHAL II zum Ausdruck, wo eine Rezidivrate axillärer und supraklavikulärer Lymphknotenmetastasen von 13,0 % bei Radikaloperation alleine auf 4,2 % durch zusätzliche postoperative Strahlentherapie gesenkt wurde. Der Beobachtungszeitraum betrug dabei jeweils 4 Jahre.
Ähnliche Ergebnisse erhält BRADY und Mitarbeiter (1977):
Bei nachgewiesenen positiven axillären Lymphknoten konnte eine anschließende Strahlenbehandlung die Rate der supraklavikulären Lymphknotenmetastasen auf 1,5 % gegenüber 20 - 26 % bei nicht bestrahlten Patienten senken, ähnliche Raten findet man für die Parasternalregion.

Die eigenen Ergebnisse weisen bei den regionalen Lymphknotenmetastasen im Stadium STEINTHAL I in einem vergleichbaren Beobachtungszeitraum von 4 Jahren durch die postoperative Strahlenbehandlung keinen Vorteil auf.
Hingegen zeigt sich im Stadium STEINTHAL II hinsichtlich der regionalen Lymphknotenmetastasen eine Senkung der Rezidivrate von mehr als 2,7 % bei nicht bestrahlten Patienten auf 15,9 % bei bestrahlten Patienten in einem vergleichbaren Patientengut.
Diese Zahlen stehen in Übereinstimmung mit den Zahlen von HØST und BRENNHOVD (1977) sowie BRADY (1977).
Somit läßt sich auch im Stadium STEINTHAL II der Anteil der regionalen Lymphknotenmetastasen durch die postoperative Strahlenbehandlung vermindern.

Überlebensraten

Die folgende Tabelle 50 zeigt den Einfluß der Strahlentherapie auf die 5- und 10-jährigen Überlebensraten.
Nach den Daten der Literatur und eigenen Ergebnissen ergibt sich kein negativer Einfluß der Strahlenbehandlung auf die 5- bzw. 10-jährigen Überlebensraten, eher besteht eine geringe Tendenz zu Gunsten der kombinierten Therapie: Radikaloperation mit Bestrahlung.
Diese Aussagen werden auch durch die Angaben von HERNANDEZ-RICHTER und Mitarbeitern (1971) gestützt.

Geht man von dieser Tatsache aus, so kann festgestellt werden, daß im Stadium STEINTHAL II, entsprechend etwa den Stadien T_{1-3} N_{1-2} M_0, die postoperative Strahlentherapie sowohl die Brustwandrezidive als auch die Zahl der regionalen Lymphknotenmetastasen senkt, ohne sich negativ auf die Gesamtüberlebensrate auszuwirken. Im Gegenteil: Betrachtet man die Überlebensraten von Patienten des eigenen Krankengutes mit Radikaloperation und Bestrahlung im Stadium STEINTHAL I und II, so läßt sich eine, wenn auch nicht signifikante, aber doch beachtliche Verbesserung der Lebenserwartung für diese Patientengruppe gegenüber

Tabelle 50: Vergleich bestrahlter und nicht bestrahlter Patienten in Bezug auf 5- und 10-jährige Überlebensraten

Autor	Pat.-zahl	Methode	Radikaloperation mit Bestrahlung				Radikaloperation ohne Bestrahlung			
			Steinthal I		Steinthal II		Steinthal I		Steinthal II	
			5 J.	10 J.	5 J.	10 J.	5 J.	10 J.	5 J.	10 J.
WILKE	637	Orthovolt	63,9%	51,3%	44,7%	35,9%	59,1%	47,6%	40,5%	33,2%
LEWISON u. SMITH	302	Orthovolt	66,3%	43,0%	45,4%	33,3%	66,7%	48,1%	37,5%	16,7%
HØST	1090	Kobalt 60 Orthovolt	87 % 89 %		86 % 70 %		89 %		72 %	
FISHER	787	75% Supervolt 25% Orthovolt	74 %		47 %		79 %		49 %	
FLETCHER	599	Cassium 137 / Kobalt 60	68 %		40,5%		64 %		35 %	
RISSANEN	2416	Orthovolt	80,4%		57,2%					
HEINZE	265	Kobalt 60	83,4%		68,6%					
KAMMER-HUBER	130	Orthovolt	85,7%		65,6%					
WILKENING	335	Orthovolt	75,2%		43,3%					
HANDLEY	143	-						61 %		25 %
Eigene Ergebnisse	471	Kobalt 60	89,9%	80,9%	58,5%	37,8%	84,3%	71,8%	42,6%	24,8%

der nicht bestrahlten Kontrollgruppe für die gleichen Stadien erkennen.
Ein Einfluß der Strahlenbehandlung auf die Fernmetastasierung ist nicht mit Sicherheit erkennbar.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden 584 Fälle von histologisch nachgewiesenen Mammakarzinomen des Stadium STEINTHAL I und II der Chirurgischen Univ.-Klinik Bonn aus den Jahren 1928 bis 1973 sowie der Chirurgischen Abteilung des Johannes-Hospitals Bonn aus den Jahren 1950 bis 1975 und der Radiologischen Univ.-Klinik Bonn aus den Jahren 1968 bis 1975 untersucht.

Die Aufteilung des Krankengutes ergab 227 Fälle von Mammakarzinomen im Stadium STEINTHAL I und 249 Fälle im Stadium STEINTHAL II, 8 Fälle zeigten ein unklares Stadium.

Die Altersverteilung des Krankengutes zeigte mit 27,7 % bzw. 27,4 % in den Altersklassen 40 - 49 bzw. 50 - 59 Jahren eine deutliche Spitze. Der männliche Anteil am Gesamtkrankengut betrug 0,3 % aller Fälle.

In der Verteilung auf die Mammae ließ sich in 92,1 % der Fälle eine einseitige, in 7,9 % eine doppelseitige Lokalisation erkennen. Die linke Seite war mit 47,9 % gegenüber 44,2 % rechts gering bevorzugt.
Ein gehäufter Befall des der Axilla benachbarten oberen äußeren Quadranten war mit 54,0 % rechts und 56,1 % links auffällig.

Eine Aufteilung des Krankengutes nach Behandlungsmethoden ergab im Stadium STEINTHAL I 170 operierte Fälle, im Stadium STEINTHAL II 66 operierte Fälle und im unklaren Stadium 3 operierte Fälle. Diesen wurden an postoperativ bestrahlten Fällen im Stadium STEINTHAL I 157 Fälle, im Stadium STEINTHALL II 183 Fälle und im unklaren Stadium 5 Fälle gegenübergestellt.
Um eine Vergleichbarkeit dieser Patientengruppen zu gewährleisten, wurden Patienten, die keine 3 Jahre Kontrollzeit aufwiesen, die eine andere Todesursache hatten oder nicht der Radikaloperation nach ROTTER zugeführt worden waren, ausgesondert, so daß hiernach 134 operierte Patienten im Stadium STEINTHAL I und 52 operierte Patienten im Stadium STEINTHAL II 129 postope-

rativ bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL I und 156 postoperativ bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL II gegenüberstanden.
Die postoperative Bestrahlung erfolgte mit über 90 % nach einem einheitlichen Bestrahlungsverfahren mit dem Gammatron.

Die Aufteilung der histologischen Merkmale des Krankengutes zeigte unter Anwendung der pathohistologischen Klassifikation nach BÄSSLER von 630 Mammakarzinomen 94,4 % ductale Karzinome, von denen 83 % ductale invasive (nicht differenzierte), 10 % intraductale Karzinome und 1,3 % Karzinome mit speziellen Differenzierungsformen darstellten. Das lobuläre Karzinom war im Gesamtkrankengut mit 1,3 % vertreten. In 4,3 % der Fälle fehlte die genaue Angabe der histologischen Form.

Die statistische Aufarbeitung des Gesamtkrankengutes zur Bestimmung der Überlebensraten erfolgte nach der "Actuarial"-Methode von BERKSON und GAGE. Zur Prüfung zweier Überlebenskurven auf Gleichheit wurde der χ^2-Test nach MANTEL verwendet. Der χ^2-Test ist so angelegt, daß er jeweils den Überlebenszeitraum von 10 Jahren erfaßt.

Als Ergebnis des Vergleiches der Überlebensraten radikal operierter Fälle mit Bestrahlung gegenüber denen ohne Bestrahlung läßt sich feststellen, daß ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den nicht bestrahlten und bestrahlten Patienten im Stadium STEINTHAL I und II zwar nicht besteht, die Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, daß bei einem größeren Stichprobenumfang eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit durch die Bestrahlung zu erwarten ist. Eine deutliche Effizienz der Bestrahlung ergibt sich aus den Überlebensraten der nicht bestrahlten Patienten ohne Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium STEINTHAL I und II. Mit deutlicher Signifikanz läßt sich hier eine beträchtliche Erhöhung der Lebenserwartung der bestrahlten Patienten feststellen.
Bei den Überlebensraten der bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten mit Rezidiv und/oder Metastasen im Stadium STEINTHAL I

und II zeigt sich kein Unterschied.

Bei der Durchsicht des Krankengutes nach der Häufigkeit von Rezidiven und/oder Metastasen ist zu erkennen, daß im Stadium STEINTHAL I ein Unterschied zwischen den nicht bestrahlten und bestrahlten Patienten in der Häufigkeitsrate nicht festzustellen ist, dagegen zeigt sich im Stadium STEINTHAL II eine zwar geringere Rezidiv- und/oder Metastasenhäufigkeitsrate bei den bestrahlten Patienten, die jedoch nicht signifikant ist.

In der prozentualen Differenzierung läßt sich rein deskriptiv im Stadium STEINTHAL I bei den Lokalrezidiven mit 3,9 % der nur operierten gegenüber 3,3 % der auch bestrahlten Patienten in der Beobachtungszeit von 4 Jahren kein wesentlicher Unterschied erkennen. Auch bei den Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen sind die Ergebnisse etwa gleichlaufend.

Die Durchsicht des im Stadium STEINTHAL II aufgegliederten Krankengutes mit einer 5-jährigen Beobachtungszeit zeigt, daß beim Lokalrezidiv ein Anteil von 34 % der nur operierten dem von 13,5 % der auch bestrahlten Patienten gegenübersteht. Auch bei den nur operierten Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Stadium STEINTHAL II ist mit mehr als 27,7 % der nur operierten gegenüber 15,9 % der auch bestrahlten Patienten ein deutlicher Unterschied gegeben.

Bei den Fällen mit Fernmetastasen steht im Stadium STEINTHAL II in 4-jähriger Beobachtungszeit ein Anteil von 34,0 % der nur operierten Patienten dem von 41,4 % der postoperativ bestrahlten Patienten gegenüber.

7. Literaturverzeichnis

1. BÄSSLER, R.: Pathologie der Brustdrüse
   Spezielle pathologische Anatomie Band 11
   Herausgeber: W. Doerr, G. Seifert, E. Uehlinger
   Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1978

2. BECKER, J., H.KUTTIG: Die tangentiale und schalenförmige Pendelbestrahlung mit Gamma-Strahlen des Kobalt 60.
   Strahlentherapie 108 (1959), 17.

3. BERKSON, J., R.P. GAGE: Calculation of survival rates for cancer.
   Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinik 25 (1950), 270.

4. BONNADONNA, G. et al.: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer.
   New Engl. J. Med. 294 (1976), 405.

5. BONNADONNA, G. et al.: The CMF program for operable breast cancer with positive axillary nodes.
   Cancer 39 (1977), 2904.

6. BOUCHARD, J.: Advanced cancer of the breast treated primarily with irradiation.
   Radiology 84 (1965), 823.

7. BRADY, L.W., G.H. FLETCHER, S.H. LEVITT: Cancer of the breast. The role of radiation therapy after mastektomy.
   Cancer 39 (1977), 2868.

8. BRITTON, R.C., P.A. NELSON: Cancer and treatment of post-mastectomy lymphedema of the arm.
   J. Amer. med. Ass. 180 (1962), 95.

9. BRODER, L.E., D.C. TORNEY: Combination chemotherapy of carcinoma of the breast.
Cancer Treat. Rev. 1 (1974), 183.

10. BRUCE, J.: Operable cancer of the breast.
A controlled clinical trial.
Cancer 28 (1971), 1443.

11. BRUNNER, K.W.: Die internistische Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms.
Schweiz. med. Wschr. 103 (1973), 1406.

12. BRUNNER, K.W. et al.: A controlled study in the use of combined drug therapy for metastatic breast cancer.
Cancer 36 (1975), 1208.

13. BRUNNER, K.W.: Was ist optimale Therapie des Mammakarzinoms?
Vortrag z. 163. Sitzung der Niederrheinisch-Westfälischen Ges. Gynäkologie u. Geburtshilfe, Köln, 1976.

14. BRUNNER, K.W. et al.: Combined chemo- and hormonal therapy in advanced breast cancer.
Cancer 39 (1977), 2923.

15. BRUNNER, K.W.: Stand der Hormon- und Chemotherapie beim Mammakarzinom.
Schweiz. med. Wschr. 108 (1978), 1338.

16. BÜNEMANN, H.: Die Rezidivlokalisation nach Strahlentherapie des Mammakarzinoms.
Strahlentherapie 146 (1973), 7.

17. BUTCHER, H.R. jr. et al.: An assessment of radical mastectomy and postoperative irradiation therapy in the treatment of mammary cancer.
Cancer 17 (1964), 480.

18. CANELLOS,, G.P. et al.: Cyclical combination chemotherapy for advanced breast carcinoma.
Brit. med. J. (1974), 218.

19. CARLEONE, P.P. et al.: Chemotherapy of disseminated breast cancer.
Cancer 39 (1977), 2916.

20. CARTER, S.K.: Chemotherapy of breast cancer: Current status.
In: Breast cancer, trends in research and treatment.
Raven Press, New York 1976.

21. COOPER, R.: Combination chemotherapy in hormone resistant breast cancer.
Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 10 (1969), 15.

22. CORTES, E.P. et al.: Amputation and adriamycin in primary osteosarkom.
New Engl. J. Med. 291 (1974), 998.

23. CUTLER, S.J., H.W. HEISE: Efficiacy of current treatment methods in cancer of the breast.
Cancer 24 (1969), 1117.

24. DALAND, E.M.: The incidence of swollen arms after radical mastectomy and suggestions for prevention.
New Engl. J. Med. 242 (1950), 497.

25. DAVIS, H.L. et al.: Five-drug therapy in advanced breast cancer.
Factors influencing toxicity and response.
Cancer 34 (1974), 239.

26. DEATON, W.R., H.H. BRADSHAW: Postmastectomy edema of the arm.
Ann. Surg. 66 (1953), 641.

27. DELOUCHE, G. et al.: Le traitement conservateur des cancers du sein opérables.
In: Therapeutiques Non Mutilartes Des Cancereuses Du Sein. Symposium International, Strasbourg 1972.
Paris: Masson et C'e 1974.

28. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR CHIRURGIE
Empfehlungen zur Praxis der Krebsbehandlung in der Chirurgie
I. Das Mammakarzinom
Verlegerbeilage Heft 3/1976

29. DIETZ, R., N. MEISER: Ergebnisse der postoperativen Mammakarzinombehandlung mit der bienergetischen Elektronenpendelbestrahlung.
Strahlentherapie 154 (1978), 475.

30. DIETZ, R., H.J. TKOCZ: Über den Zeitpunkt der zytostatischen Behandlung nach operiertem und bestrahltem Mammakarzinom.
Strahlentherapie 155 (1979), 160.

31. DONEGAN, W.L.: Mastectomy in the primary management of invasive mammary carcinoma.
Adv. Surg. 6 (1972), 1.

32. EASSON, E.C.: Postoperative radiotherapy in breast cancer.
In: Prognostic Factors in Breast Cancer, Edingburgh, E. u. S. Livingstone 1968, p. 118.

33. EICHHORN, H.J.: Über eine Schwerpunktsverlagerung in der Dosisverteilung bei der Röntgenbestrahlung des Mammakarzinoms und die Höhe der Herddosen im biologischen Maß.
Strahlentherapie 89 (1953), 517.

34. ENDLAND, R.W. et al.: Postoperative irradiation in breast cancer.
Radiology 93 (1969), 905.

35. ETTER, H.: Erfahrungen mit dem Kobalt-60-Pendelgerät Theratron junior.
Strahlentherapie 107 (1958), 391.

36. FEINLEIB, M., R.J. GARRISON: Interpretation of the vital statistics of breast cancer.
Cancer 24 (1969), 1109.

37. FISCHER, J. et al.: Strahlenbedingte Veränderungen an Lunge und Pleura nach tangentialer Co-60-Pendelbestrahlung des Mammakarzinoms.
Strahlentherapie 140 (1970), 478.

38. FISHER, B. et al.: Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis.
Cancer 24 (1969), 1071.

39. FISHER, B. et al.: Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: results of the NSABP clinical trial.
Ann. Surg. 172 (1970), 711.

40. FISHER, B. et al.: 1-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer.
New. Engl. Med. 292 (1975), 117.

41. FISHER, B. et al.: Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy.
Surg. Gynec. Obstet. 140 (1975), 528.

42. FISHER, B. et al.: L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer.
Cancer 39 (1977), 2883.

43. FLETCHER, G.: Local results of irradiation in the primary management of localized breast cancer.
Cancer 29 (1972), 545.

44. FORREST, A.P.M., B.P. KUNKLER (Hrsg.): Prognostic factors in breast cancer.
Livingstone, Edingburgh/London 1968.

45. FORREST, A.P.M.: Cancer of the breast. Recent advances in Surgery.
Edited by S. Taylor, p. 84. J. and A. Churchill, London 1968.

46. FORREST, A.P.M.: Conservative local treatment of breast cancer.
Cancer 39 (1977), 2813.

47. FRACCHIA, A.A.: Indications for castration and adrenal ectomy for advanced breast cancer.
Cancer 28 (1971), 1699.

48. FRANK, A.: Die postoperative Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms mit Anwendung eines Großfeldes.
Strahlentherapie 89 (1953), 533.

49. FRISCHBIER, H.-J., H.U. LOHBECK: Strahlschäden nach Elektronentherapie beim Mammakarzinom.
Strahlentherapie 139 (1970), 684.

50. FRISCHBIER, H.-J., I. SCHREER: Die radiologische Behandlung des Mammakarzinoms.
Gynäkologe 10 (1977), 169.

51. GREGL, A. et al.: Häufigkeit, Pathogenese und klinische Symptomatik des Armödems beim Mammakarzinom.
Strahlentherapie 133 (1967), 499.

52. HARDLEY, zitiert nach H. SACK, E. SCHERER: Klinisch-methodische Überlegungen zur postoperativen Strahlenbehandlung des Brustkrebses mit konventionellen und Hochvoltmethoden. Strahlentherapie 143 (1972), 473.

53. HARE, H.F., J.G. TRUMP, E.W. WEBSTER: Rotational scanning of breast malignancies with supervoltage radiation. Amer. J. Roentgenol. 68 (1952), 435.

54. HARRIS, J. et al.: The effect of immuno suppressive chemotherapy on immune function in patients with malignant disease.
Cancer 37 (1976), 1058.

55. HEILMANN, H.-P.: Die postoperative Strahlentherapie beim Mammakarzinom. Untersuchungen zur optimalen Dosisverteilung bei Bestrahlung der Thoraxwand über tangentiale Stehfelder Teil I
Strahlentherapie 146 2 (1973), 174.

56. HEILMANN, H.-P.: Die postoperative Strahlentherapie beim Mammakarzinom. Untersuchungen zur optimalen Dosisverteilung bei Bestrahlung der Thoraxwand über tangentiale Stehfelder. Teil II
Strahlentherapie 146 2 (1973), 268.

57. HEINZE, H.G., E. FEIL: Postoperative Kobalt-60-Teletherapie des Mammakarzinoms.
Strahlentherapie 140 (1970), 468.

58. HEINZLER, F.: Untersuchungen mit Ionisationskammern und der Filmschwärzung zur Bestimmung der Isodosen bei der Pendelbestrahlung mit exzentrisch gelegener Pendelachse der ultraharten Röntgenstrahlung einer 17-MeV-Elektronen-Schleuder (Betatron).
II. Mantelbestrahlung mit der 17-MeV-Röntgenstrahlung.
Strahlentherapie 128 (1965), 247.

59. HELLRIEGEL, W., H.J. SCHOPKA: Postoperative Mammakarzinom-Bestrahlung mit schnellen Elektronen.
Strahlentherapie 141 (1971), 263.

60. HERNANDEZ-RICHTER, H.-J., M. PÖSCHL, Th. WUPPERMANN: Zur Therapie des Mammakarzinoms.
Münch. med. Wschr. 26 (1971), 980.

61. HOLFELDER, H.: Die Röntgentherapie bei chirurgischen Erkrankungen.
G. Thieme, Leipzig 1928.

62. HØST, H., I.O. BRENNHOVD: The effect of post-operative radiotherapy in breast cancer.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol. 2 (1977), 1061.

63. JAFFE, N. et al.: Adjuvant methotrexate and citro vorum-factor for treatment of osteogenic sarcoma.
New. Engl. J. Med. 291 (1974), 944.

64. JAMES, D.H.: Combination chemotherapy of childhood neuroblastoma.
J. Amer. med. Ass. 194 (1965), 123.

65. JENSEN, E.V., E.R. DE SOMBRE, P.W. JUNGBLUT: Estrogen receptors in hormone-responsive tissues and tumors. In: Endogenous factors influencing host-tumor balance, ed. by Wissler, R.W., Dao, D.L., Wood, S., Jr. Chicago: University of Chicago Press 1967.

66. JENSEN, zitiert nach MAASS, H., W. JONAT: Die endokrine Behandlung des Mammakarzinoms.
GBK-Mitteilungsdienst Nr. 25 (1978), 10.

67. KAAE, S., H. JOHANSEN: Simple versus radical mastectomy in primary breast cancer.
In: Prognostic Factors in Breast cancer, Edingburgh, E. u. S. Livingstone, 1968, p. 93.

68. KAAE, S., H. JOHANSEN: Simple mastectomy plus postoperative irradiation by the method of McWhirter for mammary carcinoma.
Annals of Surgery, 170 (1969), 895.

69. KAMMER, G., K.W. BRUNNER: Neuere Aspekte der kurativen Behandlung des Mammakarzinoms.
Schweiz. med. Wschr. 102 (1972), 1646.

70. KAMMERHUBER, F., E. KAHR, H. WINTER: Zur postoperativen Bestrahlung des Mammakarzinoms mittels Orthovolttherapie.
Strahlentherapie 146 (1973), 530.

71. KRIESSMANN, A., M. NURI, K. HORCHBERG: Das Armödem nach radikaler Mastektomie.
Actuelle Chir. 4 (1969), 87.

72. KUTTIG, H.: Mammakarzinom: Strahlentherapie.
Langenbecks Arch. Chir. 345 (1977), 65.

73. LEONE, L.S., V. REGE: Treatment of metastatic, recurrent or inoperable carcinoma of breast with VCR/Pred/5-FU/Mtx/Cyclo (Reg I) vs. VCR/Pred/5-FU (Reg II).
Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 14 (1973), 125.

74. LEVITT, S.H., R.B. MC HUGH: Radiotherapy in the postoperative treatment of operable cancer of the breast. Part I. Critique of the Clinical and Biometric Aspects of the Trials.
Cancer 39 (1977), 924.

75. LEVITT, S.H., R.B. MC HUGH, C.W. SONG: Radiotherapy in the postoperative treatment of operable cancer of the breast. Part II. A Re-Examination of Stjernswärd's Application of the Mantel-Haenszel Statistical Method. Evaluation of the Effect of the Radiation on Immune Response and Suggestions for Postoperative Radiotherapy.
Cancer 39 (1977), 933.

76. LEWISON, E.F., R.T. SMITH: Results of breast cancer treatment at Johns Hopkins Hospital 1946-1950
Surgery 53 (1963), 644.

77. LILIENFELD, A.M.: The epidemiology of breast cancer.
Cancer Res. 23 (1963), 1503.

78. LUSKA, G.: Frührezidive des operierten und Röntgen-tiefen- bzw. Co-60-nachbestrahlten Mammakarzinoms.
Strahlentherapie 146 (1973), 259.

79. MAASS, H., G. TRAMS, H. SACHS: Das Mammakarzinom.
Gynäkologe 3 (1970), 6.

80. MAASS, H., G. TRAMS, H. NOWAKOWSKI: Östrogenrezeptoren in Mammakarzinomen und endokrine Therapie.
Strahlentherapie 147 (1974), 381.

81. MAASS, H., W. JONAT: Die Endokrine Behandlung des Mammakarzinoms.
GBK-Mitteilungsdienst Nr. 25 (Dez. 1978), 10.

82. MANTEL, N.: Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration.
Cancer Chemotherapy Reports 50 (1966), 163.

83. MC WHIRTER, R.: Simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of breast cancer.
Brit. J. Radiol. 28 (1955), 128.

84. MEAKIN, zitiert nach MAAß, H., W. JONAT: Die endokrine Behandlung des Mammakarzinoms.
GBK-Mitteilungsdienst Nr. 25 (1978), 10.

85. MELCHERT, F., R. KREIENBERG: Nachsorge und Behandlung gynäkologischer Karzinome nach Primärtherapie.
Akademie für Ärztliche Fortbildung in Rheinland-Pfalz 1(1979), 47.

86. MEYER, K.K. et al.: Cellular immune response to mastectomy and radiation.
Curthie Clin. Bull. 40 (1970), 48.

87. MEYER, K.K.: Radiation-induced lymphocyte-immune deficiency: a factor in the increased visceral metastases and dereased hormonal responsiveness of breast cancer.
Arch. Surg. 101 (1970), 114.

88. MEYER, K.K. et al.: Lymphocyte immune deficiency following irradiation for carcinoma of the breast.
Front. Radiat. Ther. Oncol. 7 (1972), 179.

89. MÜLLER-FÄRBER. J., R. STICKEL, R. FISCHER: Unsere Erfahrungen mit der eingeschränkten Mastektomie ohne Nachbestrahlung beim Mammakarzinom.
Med. Welt 26 (1975), 2003.

90. NAGEL, G.A.: Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms.
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977), 1823.

91. NISSEN-MEYER, R., J.H. VOGT: The role of prophylactic castration in the therapy of human mammary cancer. Europ. J. Cancer 3 (1967), 395.

92. NORDMAN, E., M. LINNA, S. NIEMINEN: Local recurrence of breast carcinoma after mastectomy and radiotherapy. Strahlentherapie 153 (1977), 13.

93. NOWAKOWSKI, H.: Die endokrine und zytostatische Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms der Frau. Strahlentherapie 147 4(1974), 388.

94. OTT, G.: Brustkrebs.
In OTT, G., H. KUTTIG, P. DRINGS: Standardisierte Krebsbehandlung.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg New York 1974.

95. PALMIERI, G.G.: Meine Methode der sogen. prophylaktischen bzw. kurativen Nachbestrahlung des Mammakarzinoms. Strahlentherapie 59 (1937), 298.

96. PATERSON, R., M.H. RUSSEL: Clinical trials in malignant disease. Part III - breast cancer: evaluation of postoperative radiotherapy.
Clin. Radiol. 10 (1959), 195.

97. PATERSON, R.: Breast cancer. A report of two clinical trials.
J. Roy. Coll. Surg. Edinb. 7 (1962), 243.

98. REIFFERSCHEID, M.: Chirurgie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1977.

99. RISSANEN, P.M.: Cancer of the breast in woman. A retrospective clinical study of 2416 cases.
Strahlentherapie 137 (1969), 393.

100. PHILIPS, R.F., N.Z. HIGINBOTHAM: The curability of Wing's endothelioma of bone in children.
J. Pediat. 70 (1967), 391.

101. SAARLÄNDISCHE KREBSDOKUMENTATION 1967-1971, 1972-1974.
Stat. Amt d. Saarlands, Saarbrücken.

102. SACK, H., E. SCHERER: Klinisch-methodische Überlegungen zur postoperativen Strahlenbehandlung des Brustkrebses mit konventionellen und Hochvoltmethoden.
Strahlentherapie 143 (1972), 473.

103. SACK, H.: Spezielle Strahlentherapie der malignen Tumoren: Weibliche und männliche Mammae.
In: Strahlentherapie. Radiologische Onkologie herausgegeben von E. SCHERER.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1976.

104. SANTEN, zitiert nach MAASS, H., W. JONAT: Die endokrine Behandlung des Mammakarzinoms.
GBK-Mitteilungsdienst Nr. 25 (1978), 10.

105. SAUER, R., R. HÜNIG: Indikationen zur Strahlentherapie des Mammakarzinoms.
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 63 (1974), 105.

106. SCHABEL, M.F.: Rationale for adjuvant chemotherapy.
Cancer 39 (Suppl.) (1977), 2846.

107. SCHAUDIG, A., in: HEBERER, G., W. KÖLE, H. TSCHERNE: Chirurgie.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1977.

108. SCHMIDT, C.G.: Adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom.
Med. Welt 27 (1976), 1033.

109. SCHMIDT-HERMES, H.-J.: Pendelbestrahlung der Thoraxwand nach Ablatio mammae wegen eines Karzinoms mit dem Siemens-42 MeV-Betatrons.
Strahlentherapie 137 (1969), 407.

110. SCHMIDT-HERMES, H.-J.: Ein Beitrag zur Tele-Kobalt-Pendelbestrahlung der Thoraxwand nach Ablatio mammae.
Strahlentherapie 137 (1969), 646.

111. SCHMIDT-HERMES, H.-J.: Methode zur postoperativen Pendelbestrahlung des Mammakarzinoms unter Anwendung verschiedener Elektronenenergien.
Strahlentherapie 139 (1970), 139

112. SCHULZ, U., H. SACK: Lokalrezidive nach verschiedenen Formen der Strahlenbehandlung beim operierten Mammakarzinom.
Strahlentherapie 146 (1973), 384.

113. SEIDMAN, H.: Cancer of the breast. Statistical and epidemiological data.
Cancer 24 (1969), 1355

114. SIEGELMAN, S.S., C. BOTSTEIN: High-electron-beam therapy in breast-carcinoma.
Radiology 84 (1965), 1096.

115. SMALLEY, R.V. et al.: Comparison of two five-drug regimens VS sequential chemotherapy in metastatic breast carcinoma.
Cancer Chemother. Rep. 57 (1973), 110.

116. SNELLING, M.D.: Radiotherapy
in ATKINS, H.: The treatment of breast cancer.
Baltimore, University Park Press, 1974; p. 67.

117. STEINTHAL, C.F.: Zur Dauerheilung des Brustkrebses.
Brun's Beitr. klin. Chir. 47 (1905), 226.

118. STENDER, H. St., G. KUNITSCH: Die Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms.
Chirurg. 6 (1968), 263.

119. STJERNSWÄRD, J. et al.: Lymphopenia and change in distribution of human B and T lymphocytes in peripheral blood, induced by irradiation for mammary carcinoma.
Lancet (1972/I), 1352.

120. STJERNSWÄRD, J.: Decreased survival related of irradiation postoperatively in early operable breast cancer.
Lancet (1974/II), 1285.

121. STUTZ, F.H., J. BLOM, D.C. TORMEY: Combination chemotherapy in disseminated carcinoms of the breast.
Oncology 29 (1974), 139.

122. SUTOW, W.W.: Chemotherapy in childhood cancer (except leukemia). An appraisal.
Cancer 18 (1965), 1585.

123. SUTOW, W., P. SULLIVAN, D. FERNBACH: Adjuvant chemotherapy in primary treatment of osteogenic sarcoma.
Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 15 (1974), 20.

124. TASKINEN, P.J., M. LILJA, V. TIKKA: Five-year experience with modified postoperative telecobalt plus roentgen therapy for breast cancer.
In: Therapeutiques Non Mutilantes Des Cancereuses Du Sein. Symposium International, Strasbourg 1972
Paris: Masson et C^{ie} 1974.

125. TREVES, N.: An evaluation of the etiological factors of lymphedema following radical mastectomy. An analysis of 1007 cases.
Cancer 10 (1957), 444.

126. VAN DER LINDE, F.: Definition der Bevölkerungsgruppen mit hohem Risiko beim Mammakarzinom.
Schweiz. med. Wschr. 107 (1977), 962.

127. VERAGUTH, P.: Clinical experience with electron therapy up to 30 MeV.
Brit. J. Radiol. 34 (1961), 152.

128. VOUTILAINEN, A., E. NORDMAN: Chest wall recurrences after operation and postoperative irradiation of mammary carcinoma.
Acta radiol. Ther. 16 (1977), 401.

129. WIDOW, W., G. MARX, U. PEEK in Symposium über den Brustdrüsenkrebs (edited by H. Gummel and W. Widow);
p. 71 Berlin, 1973.

130. WILCKE, B.: Die chirurgische Therapie des Mamma-Karzinoms. (Eine katamnestische Studie am Krankengut der Chirurgischen Klinik der Universität Bonn).
Inaug.-Diss. Bonn 1971

131. WILKENING, K.: Beitrag zur postoperativen Bestrahlung des Mammakarzinoms.
Strahlentherapie 127 (1965), 27.

132. WINTZ, H.: Die Röntgenbehandlung des Mammakarzinoms.
Verh. 4. internat. Kongr. Radiol. 2 (1934), 401.

133. WÖLLGENS, P. et al.: Das lokale Frührezidiv beim Mammakarzinom.
Strahlentherapie 146 (1973), 1.

134. WÖLLGENS, P., H.J. SCHOPKA: Indikationen und Erfahrungen der Radiotherapie mit schnellen Elektronen von 5 bis 40 MeV.
Electromedica 1 (1974), 3.

135. WÜRTHNER, K., W. SEEGER: Dosisverteilung und Bestrahlungstechnik bei der Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms im Stadium I.
Strahlentherapie 149 (1975), 29.

136. ZENKER, R., A. SCHAUDIG: Das Mammakarzinom.
Münch. med. Wschr. 118 (1976), 929.

137. ZWICKER, H., R. FELIX, J. ASSHEUER, A. SOBBE: Strahlenpneumonitis, -fibrose und Lungenperfusion nach postoperativer Bestrahlung des Operationsgebietes beim Mammakarzinom mit Kobalt-60-Gammastrahlen.
Strahlentherapie 144 (1972), 573.

Herrn Prof. Dr. P. Thurn danke ich für die Überlassung des Themas, Herrn Prof. Dr. H. Frommhold für die fördernden Anregungen, das Interesse und die Hilfsbereitschaft, die er meiner Arbeit stets entgegenbrachte.
Für die Überlassung des Krankengutes habe ich Herrn Prof. Dr. A. Gütgemann sowie Herrn Dr. G. Lang besonders zu danken, ebenfalls Herrn Prof. Dr. B. Helpap, Herrn Prof. Dr. G. Oberhoffer und Herrn Dr. M. Baur für die großzügige Unterstützung bei der Zusammenstellung und Auswertung der Daten.

Lebenslauf

Am 1. März 1951 wurde ich als ältester Sohn der Eheleute Dr. med. Walter Vatter und Frau Dr. med. Waltraud, geb. Grüne in Koblenz geboren.
Die Volksschule besuchte ich von 1957 bis 1961 in Koblenz, anschließend von 1961 bis 1970 das humanistische Görres-Gymnasium in Koblenz, an dem ich im Sommer 1970 die Reifeprüfung ablegte. Nach dem Abitur nahm ich mein Studium der Humanmedizin an der Universität in Köln auf. Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung in Köln habe ich das klinische Studium an der Universität in Bonn fortgesetzt und im Januar 1978 mit dem Medizinischen Staatsexamen abgeschlossen.
Mit einer jeweils 4 monatlichen Tätigkeit in der Radiologischen Univ.-Klinik, der Chirurgischen Univ.-Klinik und der Medizinischen Univ.-Poliklinik Bonn absolvierte ich meine Medizinalassistentenzeit.
Am 1.3.1979 wurde mir die Approbation als Arzt vom Regierungspräsidenten in Köln erteilt.